



Rio de Janeiro, 23 de maio de 2007

**Questões sobre a segurança de Avandia® referentes ao estudo publicado no
*The New England Journal of Medicine (NEJM)***

Prezado(a) Dr(a),

No dia 21 de maio foi disponibilizado um artigo no *The New England Journal of Medicine (NEJM)* envolvendo questões relacionadas à segurança de Avandia® ⁽¹⁾. A respeito do mesmo, e prezando a ética e transparência da informação, a GlaxoSmithKline (GSK) gostaria de fornecê-los informações importantes e atualizadas sobre a segurança de Avandia® (maleato de rosiglitazona). Fundamentalmente, a GSK permanece confiante no perfil de segurança e eficácia de Avandia® baseado na experiência de estudos clínicos e na ampla utilização após a sua comercialização. Os registros de segurança e eficácia de Avandia® são respaldados por um dos maiores programas clínicos (52.000 pacientes) já realizados com qualquer medicamento e o maior já realizado com medicações anti-diabéticas orais. Avandia® foi aprovado em 1999 para o tratamento do diabetes tipo 2 e atualmente está disponível em mais de 100 países. As informações sobre a segurança clínica de Avandia® são extensas com mais de 9 milhões de pacientes/ano de experiência.

Avandia® é um importante medicamento no controle da glicemia a longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2. As informações contidas na bula de Avandia® contêm dados atualizados para orientar os médicos a utilizá-lo com segurança e eficácia.

A GlaxoSmithKline discorda rigorosamente das conclusões apresentadas pelo artigo do NEJM, as quais foram baseadas em evidências incompletas e em uma metodologia que o próprio autor admite possuir limitações significativas. O artigo do NEJM é baseado em uma meta-análise retrospectiva de um resumo de conclusões de vários estudos, o que não constitui um método científico rigoroso para se chegar a conclusões definitivas. O autor desta meta-análise admite que “uma meta-análise é sempre considerada menos convincente do que um estudo prospectivo de amplo espectro desenhado para avaliar um desfecho em questão” ⁽¹⁾. Além disso, o editorial que acompanha o artigo do NEJM comenta que “alguns eventos podem ter modificado os achados de infarto do miocárdio e morte por causa cardiovascular. Neste contexto, a possibilidade dos achados terem sido devido ao acaso não pode ser excluída. Na discussão, os autores apropriadamente enfatizam a fragilidade de seus achados” ⁽²⁾.

Como parte do nosso programa de farmacovigilância, a GSK tem examinado dados provenientes de múltiplas fontes para avaliar o potencial de risco de isquemia do miocárdio com o uso de Avandia®. Estas fontes incluem nossas próprias análises retrospectivas de estudos com Avandia®, assim como estudos clínicos prospectivos e epidemiológicos em populações reais. A análise total destes dados demonstra que Avandia®, assim como as medicações anti-diabéticas tradicionais (metformina e sulfoniluréias) têm perfis semelhantes em relação à isquemia do miocárdio ^(3, 4).

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
0800 7012233

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - Brasil
Telefone: 08007012233
Fax:(21)2141-6666
www.sim-gsk.com.br



Em nossa própria análise retrospectiva, a GSK reuniu informações de estudos clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos, utilizando doses de 4 e 8 mg de rosiglitazona. A maioria destes estudos foi de curto prazo, com 6 meses ou menos de duração, e com o objetivo de avaliar a evolução do controle glicêmico. Essa análise de eventos isquêmicos, levando em consideração o tempo de exposição do paciente à medicação, gerou um *hazard ratio* de 1,31 (CI 95% 1,01-1,70), com uma incidência observada de 1,99% no grupo da rosiglitazona e 1,51% no grupo controle ^(3,4). Essas informações estão contidas na bula do medicamento. Esse risco aumentado observado, entretanto, não foi confirmado por estudos clínicos randomizados de longo prazo (por exemplo, ADOPT)⁽⁵⁾ ou por estudos epidemiológicos ^(3,4) melhor desenhados para avaliar a segurança de Avandia®.

Em um estudo retrospectivo observacional proveniente de uma grande unidade de saúde dos EUA com 33 mil pacientes com diabetes tipo 2, e bem pareados desde o início, a incidência do desfecho cardiovascular “infarto do miocárdio e revascularização coronariana” foi de 1,75 em 100 pessoas/ano para o Avandia® e de 1,76 em 100 pessoas/ano para outros agentes anti-diabéticos orais [*hazard ratio* de 0,93(CI 95% 0,80-1,10)]. Estes dados também estão contidos da bula do medicamento ^(3,4).

No estudo ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) - um dos maiores estudos clínicos com pacientes portadores de diabetes tipo 2 – a GSK comparou diretamente a segurança e eficácia de Avandia® com outra medicação anti-diabética oral em mais de 4.300 pacientes durante mais de 6 anos. Dados do ADOPT mostraram que a maior parte dos riscos de eventos cardiovasculares graves (morte por evento cardiovascular, infarto do miocárdio e AVC) para pacientes em uso de Avandia® foram comparáveis a metformina e a sulfoniluréia (glibenclamida) - dois dos medicamentos mais comumente usados no tratamento do diabetes tipo 2. O ADOPT mostrou índices comparáveis de morte cardiovascular em todos os grupos de tratamento. O ADOPT mostrou também um pequeno aumento dos relatos de infarto do miocárdio entre o grupo tratado com Avandia® quando comparado com metformina e glibenclamida; entretanto, o número de casos é muito pequeno para atingir uma conclusão confiável. Esse estudo também demonstrou que Avandia® manteve o controle glicêmico mais prolongado que a metformina e a sulfoniluréia. O controle glicêmico é o alvo principal no manejo do diabetes para evitar complicações da doença a longo prazo.

Além disso, em 2000 a GSK iniciou o RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glicemia in Diabetes*) – um estudo clínico prospectivo grande e de longo prazo desenhado para avaliar desfechos cardiovasculares⁽⁶⁾. O comitê científico independente responsável por avaliar os dados de segurança deste estudo não encontrou nenhum risco que pudesse levar a descontinuação do estudo.

A segurança dos pacientes em uso de nossas medicações é prioridade para a GSK. Nós temos compartilhando nossas informações sobre Avandia® com agências regulatórias e continuamos a trabalhar com as mesmas para atualizar a bula de Avandia® para que os médicos possam tomar as melhores decisões no tratamento de seus pacientes. A GSK também disponibiliza informações de estudos clínicos no *website* de acesso irrestrito Clinical Trial Register ⁽⁷⁾. A GSK garante a segurança de Avandia® quando utilizado de forma apropriada. Nós acreditamos que seus benefícios clínicos como uma importante opção terapêutica para uma doença crônica, grave e progressiva como o diabetes, superam os possíveis riscos.

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
0800 7012233

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - Brasil
Telefone: 08007012233
Fax:(21)2141-6666
www.sim-gsk.com.br

A GlaxoSmithKline reafirma seu compromisso em prover aos profissionais de saúde e pacientes informações atuais e precisas sobre seus produtos. 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 Brasil

Referências Bibliográficas:

- 1 – NISSEN SE. et al. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. NEJM, 2007. Epub.
- 2 - PSATY BM. et al. Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. NEJM, 2007. Epub.
- 3 – Bula do produto Avandia®
- 4 – AVANDIA Package Insert. Disponível em: www.gsk.com
- 5 – KAHN SE. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. NEJM, 355:2427-43, 2006.
- 6- HOME P. et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. Diabetologia, 48:1726-1735, 2005
- 7 – GSK Clinical Trial Register. Disponível em: <http://ctr.gsk.co.uk>