



Health Santé  
Canada Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments  
Health Products and Food Branch

La Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) affiche sur le site Web de Santé Canada des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique et des communiqués de presse afin d'être utilisés par les professionnels de la santé, les consommateurs et les autres parties intéressées. Ces avis sont parfois préparés avec les Directions de la DGPSA, incluant les secteurs pré-commercialisation et post-commercialisation, ainsi qu'avec les détenteurs d'autorisation de mise en marché et autres intervenants. Bien que la DGPSA soit responsable de l'homologation des produits thérapeutiques aux fins de mise en marché, elle n'endosse ni le produit ni la compagnie. Toute question concernant l'information relative à un produit devrait faire l'objet d'une discussion avec votre professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de **Eli Lilly Canada Inc.**

Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

### **AVIS AUX HÔPITAUX**

**Renseignements importants en matière d'innocuité  
approuvés par Santé Canada concernant Xigris**



le 31 janvier 2005

**Destinataires :** Chefs du personnel médical de l'hôpital

Veuillez **afficher cet AVIS** dans votre établissement et le distribuer aux départements compétents de chirurgie, médecine, soins intensifs, anesthésiologie, pharmacie, ainsi qu'aux autres employés professionnels concernés.

**Objet : Association de Xigris (drotrécogine alfa activée) avec la mortalité chez les patients ayant un seul dysfonctionnement organique et ayant subi une chirurgie récemment.**

Eli Lilly Canada Inc., à la suite de discussions avec Santé Canada, désire vous faire part d'informations importantes relativement à l'innocuité de Xigris® (drotrécogine alfa [activée]), protéine C activée recombinante humaine, PCArh). Xigris est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de sepsis sévère (sepsis associé à un dysfonctionnement organique aigu), chez qui les risques de décès sont élevés (p. ex., tel que déterminé par le score APACHE II ou la présence de dysfonctionnements organiques multiples). **Cette nouvelle information ne s'applique qu'aux patients ayant un seul dysfonctionnement organique et ayant subi une chirurgie récemment.** Ces patients pourraient ne pas présenter de risques élevés de décès et ainsi Xigris ne serait pas indiqué dans ces cas.

**MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS N'AYANT QU'UN SEUL  
DYSFONCTIONNEMENT ORGANIQUE ET AYANT SUBI UNE CHIRURGIE  
RÉCEMMENT**

- **De récentes analyses exploratoires des données obtenues chez des sous-groupes de participants aux essais ADDRESS et PROWESS ont montré un taux de mortalité plus élevé dans le groupe Xigris que dans le groupe placebo chez les patients qui n'avaient qu'un seul dysfonctionnement organique et qui avaient subi une chirurgie peu de temps auparavant (dans les 30 jours précédant le début du traitement à l'étude) (voir le tableau 1 ci-dessous).**
- **Les médecins doivent se rappeler l'importance du diagnostic précis de sepsis sévère et de l'évaluation des risques de décès au moment d'envisager un traitement par Xigris.**

La monographie de Xigris sera révisée de façon à inclure de l'information dans les sections Mises en garde et Précautions au sujet des récentes analyses et observations faites dans le cadre des essais ADDRESS et PROWESS :

Des analyses menées dans le cadre de l'essai PROWESS (*PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), une étude randomisée et contrôlée par placebo, ont montré que, parmi le faible nombre de patients qui ne présentaient qu'un seul dysfonctionnement organique et qui avaient subi une chirurgie peu de temps auparavant (dans les 30 jours ayant précédé le traitement à l'étude), les taux de mortalité après 28 jours et de mortalité durant l'hospitalisation étaient numériquement supérieurs dans le groupe de patients traités par Xigris par rapport au groupe placebo, sans que la différence ne soit statistiquement significative (voir le tableau 1).

Des analyses préliminaires a posteriori menées dans le cadre de l'étude ADDRESS (*ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis*), une étude randomisée et contrôlée par placebo, ont montré un taux de mortalité plus élevé après 28 jours, et ceci de façon statistiquement significative (selon des valeurs p non ajustées), chez les patients traités par Xigris par rapport aux patients sous placebo, au sein du sous-groupe de patients présentant un seul dysfonctionnement organique et ayant subi une chirurgie. Dans ce même sous-groupe de patients, le taux de mortalité durant l'hospitalisation était numériquement plus élevé chez les patients traités par Xigris que chez les patients ayant reçu le placebo, sans que la différence ne soit statistiquement significative (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Mortalité toutes causes confondues après 28 jours et mortalité durant l'hospitalisation chez les participants aux essais PROWESS et ADDRESS n'ayant qu'un seul dysfonctionnement organique et ayant subi une chirurgie

	Mortalité après 28 jours		Mortalité durant l'hospitalisation	
	Xigris	Placebo	Xigris	Placebo
PROWESS	10/49	8/49	14/48	8/47
	$p = 0,60^\dagger$		$p = 0,16^\dagger$	
ADDRESS	67/323	44/313	76/325	62/314
	$p = 0,03^\dagger$		$p = 0,26^\dagger$	

<sup>†</sup> Test du chi carré sans correction en fonction de multiples comparaisons.

Cette mise en garde découle des analyses exploratoires a posteriori des données de l'essai clinique ADDRESS et des analyses subséquentes des données de l'essai clinique PROWESS (étude de phase 3 menée en vue de l'homologation).

En l'absence d'une explication définitive, ces observations soulignent l'importance du diagnostic précis de sepsis sévère et de l'évaluation des risques de décès au moment d'envisager un traitement par Xigris.

Eli Lilly and Company s'engage à poursuivre ces analyses en vue de mieux comprendre ces observations. Cet avis aux hôpitaux est affiché sur les sites Internet de Eli Lilly Canada : [www.lilly.ca](http://www.lilly.ca) et de Santé Canada : [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index\\_advisories\\_professionals\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_professionals_f.html).

L'identification, la caractérisation et la prise en charge des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de déclaration des effets indésirables. Vous pouvez nous aider à assurer le suivi de l'innocuité de Xigris en signalant toute réaction indésirable à Eli Lilly Canada Inc. ou à Santé Canada, aux adresses qui suivent :

Centre de relations avec la clientèle  
Eli Lilly Canada Inc.  
3650 Danforth Avenue  
Toronto, ON M1N 2E8  
Numéro sans frais : 1 888 545-5972  
Télécopieur : 1 888 898-2961

**Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :**

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : (613) 957-0337 ou télécopieur : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais:

Tél: 866 234-2345 ou télécopieur : 866 678-6789

[cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

Pour obtenir d'autres renseignements, veuillez rejoindre la personne ressource:

**La Direction des produits de santé commercialisés**

Courriel : [mhpd\\_dpssc@hc-sc.gc.ca](mailto:mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca)

Tél.: (613) 954-6522

Télec.: (613) 952-7738

On peut trouver [le formulaire de notification des EI](#) et [les Lignes directrices concernant des EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adr\\_guideline\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adr_guideline_f.html)

Lilly s'engage à vous fournir les renseignements les plus récents et les plus précis sur ses produits. Les professionnels de la santé doivent adresser leurs demandes au Centre de relations avec la clientèle d'Eli Lilly Canada, en composant le 1 888 545-5972, entre 8 h et 18 h, heure de l'est.

Veuillez agréer l'expression de mes sentiments distingués.

***Originale signée par***

Loren D. Grossman, MD, FRCPC, FACP  
Vice-président, Recherche et développement  
Eli Lilly Canada Inc.

® Marque déposée de Eli Lilly and Company; emploi licencié.