



numéro 17  
juin 2001

## L'omapatrilat pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension

### Sommaire

- ✓ L'omapatrilat, premier d'une nouvelle catégorie de médicaments cardiovasculaires appelés inhibiteurs de la vasopeptidase, est évalué pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.
- ✓ Bon nombre d'études d'envergure restreinte ont démontré l'efficacité et la tolérabilité d'une administration quotidienne d'omapatrilat dans le traitement de l'hypertension légère à moyenne. Des données sur l'efficacité provenant d'une étude d'envergure moyenne ont fait ressortir un avantage comparable à celui qu'offre le lisinopril dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique.
- ✓ Une évaluation porte sur les avantages et les risques de l'omapatrilat comparativement à ceux des inhibiteurs de l'ECA, et ces résultats pourraient avoir une incidence sur les futurs guides thérapeutiques cliniques portant sur le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

### La technologie

L'omapatrilat est le premier médicament d'une nouvelle catégorie d'agents cardiovasculaires, les inhibiteurs de la vasopeptidase (IVP)<sup>1,2</sup>. On entend par inhibition de la vasopeptidase l'inhibition simultanée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de l'endopeptidase neutre (EPN; néprilysine). Les deux enzymes jouent un rôle clé dans l'équilibre hydro-électrolytique et la régulation de la tension artérielle<sup>2-7</sup>. Le recours à l'omapatrilat dans le traitement de

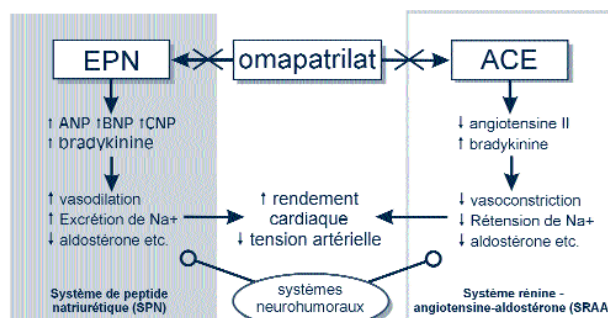
l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque est à l'étude.

Bien que les avantages de l'inhibition de l'ECA dans le traitement de la maladie cardiovasculaire soient bien établis<sup>8-10</sup>, on analyse toujours les avantages supplémentaires liés à l'inhibition de l'EPN. Ces protéines abaissent la tension artérielle et améliorent le débit cardiaque par différentes voies biochimiques qui peuvent être regroupées en systèmes neurohumoraux (voir la figure 1)<sup>5,11</sup>. En soi, l'inhibition de l'EPN a fait l'objet d'études relatives à l'hypertension et à l'insuffisance cardiaque<sup>12</sup>, mais il n'a pas été démontré que l'inhibition de cette enzyme permettait de réduire régulièrement la tension artérielle<sup>5,11</sup>, peut-être à cause d'un phénomène de rebond, soit l'effet compensatoire d'un autre système neurohumoral<sup>11</sup>.

### Stade de la réglementation

L'omapatrilat est mis au point sous la dénomination commerciale Vanlev<sup>®</sup> par Bristol-Myers Squibb. En janvier 2000, Bristol-Myers Squibb a reçu de Santé Canada un statut de

Figure 1 : Effets de l'inhibition enzymatique de l'ECA et de l'EPN.



ANP : peptide natriurétique auriculaire; BNP : peptide natriurétique cervicale; CNP : peptide natriurétique de type C; Na<sup>+</sup> : sodium; EPN : endopeptidase neutre; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

traitement prioritaire pour l'omapatrilat<sup>13</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a également accordé un statut prioritaire à l'omapatrilat. Le fabricant a toutefois retiré volontairement sa demande en avril 2000 lorsque la FDA a soulevé des préoccupations au sujet de l'innocuité du médicament<sup>14,15</sup>. En juin 2001, l'utilisation de l'omapatrilat n'avait pas été approuvée au Canada.

## Groupe cible

On évalue le recours à l'omapatrilat dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. Au Canada, l'hypertension (tension artérielle systolique ou diastolique  $\geq 140/90$  mm Hg) atteint 22 % des adultes, et en 1997, selon les estimations, 1,6 million de Canadiens ont reçu un traitement contre l'hypertension, ce qui peut réduire le risque d'incidents et de mortalité cardiovasculaires<sup>16-18</sup>. L'hypertension systolique isolée limite de stade 1 (HSI, tension diastolique de moins de 90 mm Hg, tension systolique entre 140 et 159 mm Hg) est de plus en plus fréquente avec l'âge et se présente chez près d'un homme et d'une femme sur 5, à compter de 70 ans<sup>19</sup>.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe caractérisé par des changements physiologiques qui empêchent le cœur d'assurer une circulation sanguine adéquate. Il a été déterminé que l'insuffisance cardiaque est le motif le plus fréquent d'admission à l'hôpital chez les personnes âgées de 65 ans et plus<sup>5</sup> et qu'elle entraîne un million d'hospitalisations annuellement aux États-Unis<sup>20</sup>. Au Canada, le taux d'hospitalisation attribuable à l'insuffisance cardiaque est plus important chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge<sup>18</sup>.

## Pratique actuelle

L'hypertension est traitée aussi bien au moyen d'une démarche thérapeutique non médicamenteuse (p. ex., perte de poids, consommation d'alcool limitée, régime désodé, réduction du stress, et activité physique accrue) que d'une pharmacothérapie<sup>21,22</sup>.

À l'heure actuelle, l'insuffisance cardiaque, qui est causée par une dysfonction ventriculaire gauche (insuffisance cardiaque systolique), est traitée au moyen d'une modification du style de vie et du recours à une pharmacothérapie. Le recours à un traitement antihypertenseur pour prévenir l'insuffisance cardiaque a été bien établi<sup>23</sup>.

L'inhibition de l'ECA est un traitement de première intention dans la prise en charge de l'hypertension, et un pilier de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Il a été démontré que l'inhibition de l'ECA réduit les taux de mortalité et d'hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique<sup>8,10</sup>. Cette réduction s'attribuerait en partie à la suppression d'un système rénine-angiotensine-aldostérone suractivé (figure 1)<sup>11,24</sup>. Lorsqu'on la compare à la thérapie conventionnelle (c.-à-d. le recours aux diurétiques, aux agents bêta-bloquants, aux inhibiteurs calciques), l'inhibition de l'ECA pour traiter l'hypertension produit des résultats semblables sur le plan de la morbidité et de la mortalité<sup>9,25,26</sup>. Les IVP sont également évalués en fonction de ces résultats dans le cadre d'études cliniques comparatives.

## Administration et coût

À l'heure actuelle, on ne dispose pas d'information sur le prix et la posologie de l'omapatrilat.

## Taux prévu d'utilisation

Malgré des données préliminaires prometteuses, des préoccupations quant aux effets secondaires ont été soulevées lorsqu'on a signalé que 44 personnes du groupe d'un peu moins de 7 000 patients sur lequel portaient les données de la *New Drug Application* déposée auprès de la FDA des É-U. avaient été atteintes de l'œdème de Quincke<sup>14,27</sup>, un effet secondaire rare qui, néanmoins, peut menacer la vie. Il s'agit d'une incidence supérieure à celle qui est habituellement reliée aux inhibiteurs d'ECA<sup>27</sup>. C'est pourquoi Bristol-Myers Squibb a retiré de son plein gré sa demande et attend les résultats de l'étude OCTAVE<sup>a</sup> pour évaluer de façon concluante l'innocuité de l'omapatrilat<sup>15,27</sup>.

Une fois qu'une évaluation de l'innocuité aura été réalisée, les données significatives sur le plan clinique (c.-à-d. la morbidité et la mortalité) pourraient avoir une incidence sur les guides cliniques portant sur le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. Si les résultats des deux études d'envergure (OVERTURE, OPERA)<sup>b</sup> révèlent que le traitement présente un avantage, l'omapatrilat pourrait être recommandé comme solution de rechange à un inhibiteur de l'ECA chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension systolique isolée limite. Les données sur la morbidité et la mortalité reliées au recours à l'omapatrilat pour le premier traitement de l'hypertension viendront toutefois plus tard. La décision d'utiliser l'omapatrilat, cependant, ne reposera pas entièrement sur les recommandations des guides, dont l'influence sur les décisions de prescrire pourrait être modeste<sup>22</sup>.

a OCTAVE - Évaluation de traitement cardiovasculaire à l'omapatrilat par rapport à l'énalapril

b OVERTURE - Étude randomisée sur l'utilité de l'omapatrilat par rapport à l'énalapril dans la réduction des incidents  
OPERA - Administration d'omapatrilat chez les personnes plus à risque d'être atteintes d'athérosclérose

## Activités dans le domaine

L'omapatrilat est l'IVP faisant actuellement l'objet d'études sur l'hypertension et l'insuffisance cardiaque qui est le plus avancé sur le plan clinique. Le MDL 100240 (Aventis), le sampatrilat (Shire Pharmaceuticals and Roberts Pharmaceutical Corporation) et le fasidotril (Bioprojet, France) sont examinés dans le cadre d'études de phase II.

## Évaluation des données

### Hypertension

L'administration quotidienne d'omapatrilat par voie orale dans des doses supérieures à 5 mg diminue de façon significative ( $p < 0,001$ ) la tension artérielle systolique et diastolique<sup>28</sup>. Plusieurs études cliniques contrôlées par placebo ont démontré que l'omapatrilat peut régulariser efficacement la tension artérielle chez les hypertendus<sup>29-31</sup>. Des études préliminaires qui ont porté sur le recours à l'omapatrilat dans des cas d'hypertension systolique isolée et chez des personnes qui ne répondent pas aux diurétiques thiazidiques ont également présenté des résultats favorables. En outre, l'omapatrilat a fait l'objet de comparaisons avec le lisinopril, l'amlodipine et le losartan<sup>28</sup>, mais l'interprétation des résultats de ces études est limitée par l'absence de mécanismes adéquats d'insu, de randomisation ou de statistiques.

### Insuffisance cardiaque

Jusqu'à maintenant, l'étude IMPRESS (inhibition de la métalloprotéase par BMS-186716 dans une étude randomisée sur l'activité physique et les symptômes) est l'étude contrôlée et randomisée portant sur l'omapatrilat, qui est connue et terminée, ayant le plus d'envergure. L'étude portait sur 573 patients de 113 centres qui présentaient une insuffisance cardiaque stable ( $> 3$  mois) et symptomatique (catégories II-IV de la *New York Heart Association*) et une

fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, et qui ont reçu une dose stable (\$4 semaines) d'un inhibiteur de l'ECA. La modification de la durée de l'exercice du point de départ à la douzième semaine constituait le principal résultat pour cette étude. Les patients ont été choisis au hasard pour recevoir un traitement actif faisant appel à l'administration de 10 mg d'omapatrilat titré à une dose cible de 40 mg une fois par jour, ou encore un traitement faisant appel à 5 mg de lisinopril titré à une dose cible de 20 mg une fois par jour. Les variables de référence et les variables démographiques des patients étaient semblables. Dans le cadre de l'étude, les résultats secondaires comprenaient l'issue qui combinait le décès et l'admission (à l'hôpital) attribuables à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, et l'issue qui combinait le décès et la comorbidité attribuables à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (l'admission, l'interruption du traitement à l'étude, les visites à l'urgence pour répondre à un besoin clinique de diurétiques supplémentaires).

On n'a pas constaté de différence importante entre les sujets qui prenaient de l'omapatrilat et ceux qui prenaient du lisinopril sur le plan de la tolérance à l'effort. Le changement moyen rajusté observé à 12 semaines en fonction des données de référence s'établissait à 24 secondes (erreur type de la moyenne (ET) = 6 secondes) chez le groupe traité par omapatrilat (n=274) et à 31 secondes (ET = 6 secondes) chez le groupe traité par lisinopril (n=265; p=0,45). Les résultats secondaires qui combinaient le décès et l'admission à l'hôpital attribuables à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne variaient pas pour la peine (p=0,052) entre le groupe qui a reçu un traitement à l'omapatrilat (n=14) et le groupe qui a reçu un traitement au lisinopril (n=25). L'issue secondaire qui combinait le décès et la comorbidité, toutefois, s'est produite moins souvent (p=0,035) dans le groupe des patients traités par omapatrilat (n=16) que dans celui des patients traités par lisinopril (n=29).

L'omapatrilat est maintenant évalué dans le cadre de trois études multicentriques d'envergure. L'étude OCTAVE, qui rassemble un vaste éventail de 25 000 hypertendus, compare l'omapatrilat et l'énalapril au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité<sup>14,32,33</sup>. L'étude devrait prendre fin vers le milieu de 2001. L'étude OVERTURE est une étude de suivi de l'étude IMPRESS. Il s'agit d'une étude contrôlée à double insu où sont comparées la morbidité et la mortalité attribuables à l'insuffisance cardiaque auprès de 4 420 sujets qui ont été répartis au hasard pour recevoir de l'énalapril ou de l'omapatrilat pendant trois ans<sup>34</sup>. L'étude OPERA est une étude à double insu et contrôlée par placebo conçue pour examiner les effets de l'omapatrilat chez les patients atteints d'hypertension systolique isolée limite<sup>35,36</sup>. Au cours d'un suivi de 4,25 ans, la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, l'accident cérébrovasculaire, la crise cardiaque et l'insuffisance cardiaque constituent les résultats primaires de cette étude<sup>27</sup>.

## Questions d'implantation

L'inhibition de l'ECA est un pilier de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à tous stades d'évolution. Les questions qui entourent le rôle du système de peptide natriurétique dans l'insuffisance cardiaque et les effets de l'inhibition mixte de l'ECA et de l'EPN devraient être abordées par les études en cours. Plus précisément, l'étude OVERTURE mesurera les issues significatives sur la plan clinique du traitement à l'omapatrilat par rapport à celles du traitement à l'énalapril, dont les avantages ont déjà été démontrés.

Il faudra toutefois faire preuve de prudence lors de l'interprétation des résultats tirés d'études portant sur l'hypertension. Le seul abaissement de la tension artérielle pourrait produire ou non des résultats significatifs sur le plan clinique (c.-à-d. la réduction de la morbidité et de la mortalité). Même si les études préliminaires ont



démontré des réductions significatives statistiquement de la tension artérielle, on ne dispose pas de résultats significatifs sur le plan clinique, comme une diminution des hospitalisations attribuables à des incidents ou à des décès cardiovasculaires. La comparaison de l'omapatrilat avec d'autres agents (comme les diurétiques thiazidiques à faible dose) pour lesquels il existe des données convaincantes quant à ces résultats, fait également défaut. Malheureusement, ces données deviennent généralement disponibles bien après que le médicament ait été approuvé pour le traitement de l'hypertension. Des études portant sur le recours à l'omapatrilat à certaines étapes d'affections hypertensives (p. ex., l'hypertension systolique isolée, le diabète) revêtiront un intérêt particulier.

L'omapatrilat est bien toléré et peut être administré à des patients dont la fonction rénale est réduite<sup>37</sup>. Cependant, la toxicité et l'innocuité globales de l'omapatrilat, y compris l'incidence globale d'œdème de Quincke, sont toujours incertaines, et doivent être établies. Les résultats provenant de l'étude OCTAVE devraient préciser l'innocuité relative de ces agents comparativement aux inhibiteurs de l'ECA. En dernière analyse, toute augmentation du risque reliée à ce nouveau médicament devra être motivée par l'observation d'un effet favorable encore plus grand sur la morbidité et la mortalité dans le cadre de plusieurs études comparatives. C'est l'équilibre entre les avantages et les risques qui permettra en temps et lieu de déterminer quelle est la fonction de l'omapatrilat dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

## Références

1. Robl JA, Ryono DE. Recent advances in the design and development of vasopeptidase inhibitors. **Expert Opin Ther Pat** 1999;9(12):1665-77.
2. Robl JA, Sun CQ, Stevenson J, Ryono DE, Simpkins LM, Cimarusti MP, et al. Dual metalloprotease inhibitors: mercaptoacetyl-based fused heterocyclic dipeptide mimetics as inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase. **J Med Chem** 1997;40(11):1570-7.
3. Dendorfer A, Dominiak P. Vasopeptidase inhibition as a new concept in antihypertensive therapy. **Kidney Blood Press Res** 2000;23(3-5):178-9.
4. Weber M. Emerging treatments for hypertension: potential role for vasopeptidase inhibition. **Am J Hypertens** 1999;12(11 Pt 2):139S-47S.
5. Burnett JC. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. **J Hypertens** 1999;17 (Suppl 1):S37-S43.
6. John JP. Vasopeptide inhibition: a novel approach to blood pressure management. **PT** 2000;25(5):217-20, 223-4.
7. Walters M, Reid J. Vasopeptidase inhibition: cardiovascular therapy for the new millennium? **J Hum Hypertens** 2000;14(9):537-9.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med** 2000;342(3):145-53.
9. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. **Lancet** 1999;353(9153):611-6.
10. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. **N Engl J Med** 1991;325(5):293-302.
11. Cleland JGF, Cowburn PJ, Struthers AD. Neutral endopeptidase inhibitors: effects on peptide metabolism and potential therapeutic use in the treatment of heart failure. **Heart Failure** 1996;12(2):73-92.
12. Northridge DB, Currie PF, Newby DE, McMurray JJV, Ford M, Boon NA, et al. Placebo-controlled comparison of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and captopril in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail** 1999;1(1):67-72.
13. Priority review granted to omapatrilat. **Can J Cardiol** 2000;16(3):407.
14. Jeffrey S. OCTAVE: massive new study will look more closely at angioedema with omapatrilat, enalapril. **Heartwire News** 2000:1-4. Available: [http://www.theheart.org/documents/page.cfm?from=590001200&doc\\_id=15354](http://www.theheart.org/documents/page.cfm?from=590001200&doc_id=15354) (accessed 2001 Mar 20).
15. **Bristol-Myers Squibb to delay U.S. regulatory review of Vanlev™ pending additional studies** [press release]. New York: Bristol-Myers Squibb; 2000. Available: [http://www.bms.com/news/press/data/fg\\_press\\_release\\_1145.html](http://www.bms.com/news/press/data/fg_press_release_1145.html) (accessed 2001 Mar 6).
16. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. **Am J Hypertens** 1997;10(10 Pt 1):1097-102.
17. Rigaud-Monnet A-S, Seux ML, Staessen JA, Birkenhäger WH, Forette F. Cerebral complications of hypertension. **J Hum Hypertens** 2000;14(10-11):605-16.

18. Heart and Stroke Foundation of Canada in collaboration with Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada; Statistics Canada; Canadian Institute for Health Information; Canadian Cardiovascular Society; and the Canadian Stroke Society. **The changing face of heart disease and stroke in Canada 2000**. Ottawa: The Foundation; 1999. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bcrdd/hdsc2000/index.html> (accessed 2001 March 6).
19. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993;329(26):1912-7.
20. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278(3):212-6.
21. Campbell NR, Burgess E, Choi BC, Taylor G, Wilson E, Cleroux J, et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999;160(9 Suppl):S1-S6.
22. McAlister FA, Campbell NR, Zarnke K, Levine M, Graham ID. The management of hypertension in Canada: a review of current guidelines, their shortcomings and implications for the future. *CMAJ* 2001;164(4):517-22. Available: <http://www.cma.ca/cmaj/index.htm>.
23. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275(20):1557-62.
24. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356(9230):615-20.
25. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):713-20.
26. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6.
27. Cases A. Omapatrilat: clinical pharmacology. *Drugs Today* 2000;36(12):817-28.
28. Black HR, Chang PI, Reeves RA, Cooper W, Pouleur H. Monotherapy treatment success rate of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, compared with lisinopril and amlodipine in mild to moderate hypertension [abstract]. *Am J Hypertens* 1999;12 (Pt 2):26A.
29. Ruddy M, Guthrie R, Papademetriou V, Moulton K, Saini R. The safety and 24-hour antihypertensive efficacy of the vasopeptidase inhibitor omapatrilat: a pilot study [abstract]. *Am J Hypertens* 1999;12(4 (Pt 2)):125A.
30. Zusman R, Atlas S, Kochar M, Adler E, Levy E. Efficacy and safety of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor [abstract]. *Am J Hypertens* 1999;12(4 (Pt 2)):125A.
31. Weber MA, Chang PI, Reeves RA, Moulton K, Pouleur H. Antihypertensive dose response of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in mild to moderate hypertension [abstract]. *Am J Hypertens* 1999;12(4 (Pt 2)):122A.
32. **Large-scale clinical study with omapatrilat for the treatment of hypertension is announced: broad range of hypertensive patients to participate in head-to-head study versus ACE inhibitor** [press release]. New York: Bristol-Myers Squibb; 2000. Available: [http://www.bms.com/news/press/data/fg\\_press\\_release\\_647.html](http://www.bms.com/news/press/data/fg_press_release_647.html) (accessed 2001 March 6).
33. **Bristol-Myers Squibb completes enrollment in OCTAVE study for Vanlev™** [press release]. New York:2001. Available: [http://www.bms.com/news/press/data/fg\\_press\\_release\\_1264.html](http://www.bms.com/news/press/data/fg_press_release_1264.html) (accessed 2001 Mar 6).
34. McMurray J. New information on the renin-angiotensin system in heart failure: clinical trial highlights from the AHA: ELITE II: where are we now with angiotensin receptor blockers in heart failure? *Br J Cardiol* 1999;6(12):665-8.
35. OPERA to study morbidity and mortality benefits of omapatrilat in patients with stage 1 ISH. *Br J Cardiol* 2000;7(2):62.
36. **Clinical trial launched to study benefits of omapatrilat in treatment of systolic hypertension** [press release]. New York: Bristol-Myers Squibb; 2001. Available: [http://www.bms.com/news/other/data/fg\\_other\\_news\\_1049.html](http://www.bms.com/news/other/data/fg_other_news_1049.html) (accessed 2001 Mar 6).
37. Sica DA, Liao W, Gehr TW, Khan S, Jemal M, Delaney CL, et al. Disposition and safety of omapatrilat in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(3):261-9.

Ce résumé a été préparé par Donald R. Husereau; de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs. Le contenu est à jour en date du mois de mai 2001.

Pour connaître les mises à jour à la réglementation de cette technologie, vérifiez les sites dans la section des Liens (Stade de la réglementation) de notre site Web :  
**[www.ccohta.ca](http://www.ccohta.ca)**

ISSN 1488-6332