

Médicament émergent

ALISKIREN



N° 76 DÉCEMBRE 2006

Dénomination générique

(commerciale) : Aliskiren (Tekturna, auparavant Rasilez™)

Fabricant : Novartis

Indication : Hypertension artérielle

État actuel : Une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'aliskiren a été soumise au *US Food and Drug Administration* (FDA) au début de 2006¹. Novartis a également envoyé une demande d'autorisation pour ce médicament à l'Agence européenne du médicament². L'aliskiren n'est pas encore homologué au Canada.

Description : L'aliskiren est un inhibiteur spécifique de la rénine qui agit par voie orale^{3,4}. De nombreux facteurs contribuent à l'hypertension artérielle et à ses complications connexes qui sont l'accident vasculaire cérébral (AVC), la coronaropathie, les événements cardiovasculaires ainsi que la mort. L'un de ces facteurs est l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (S.R.A.A.). L'inhibition de la rénine, par l'aliskiren par exemple, freine la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I. Il s'agit de l'étape cinétiquement limitante dans la production de l'angiotensine II, qui constitue un médiateur clé de la tension artérielle, du volume de liquide organique et du remodelage vasculaire. Une étude récente détaille le développement des inhibiteurs de la rénine par voie orale, notamment celui de l'aliskiren, le premier de ces médicaments à entamer les essais cliniques de phase III⁵.

Traitements existants : Les essais à long terme portant sur les traitements antihypertenseurs ont produit des résultats en ce qui concerne la morbidité et la mortalité, de même que le contrôle de la tension artérielle³. Ces résultats basés sur des essais ont donné lieu à la création de lignes directrices fondées sur des données probantes qui préconisent pour la plupart des patients une transformation du mode de vie en plus d'une polychimiothérapie⁶⁻⁸. Les différentes lignes directrices recommandent l'utilisation des diurétiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

Les IECA et les ARA-II inhibent le S.R.A.A. à différents niveaux^{3,4} ce qui explique pourquoi une bonne connaissance des médicaments agissant sur le S.R.A.A. précède le lancement des inhibiteurs de la rénine. À ce jour, aucun inhibiteur de la rénine efficace par voie orale n'est commercialisé pour la prise en charge de l'hypertension artérielle.

Médicament émergent

ALISKIREN



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

Coût : Nous ne disposons pas d'informations sur le prix de l'aliskiren.

Données probantes : Les incidences de l'aliskiren sur la tension artérielle (TA) ont fait l'objet de deux essais cliniques de phase II à petite échelle comparatifs et randomisés^{9,10}. Le premier essai concernant les effets sur la TA et l'innocuité de l'aliskiren a été mené au sein de plusieurs établissements hospitaliers en Irlande⁹. Les groupes étudiés ont pris l'aliskiren (en prise monoquotidienne de 37,5 mg, 75 mg, 150 mg ou de 300 mg) ou 100 mg de losartan une fois par jour pendant quatre semaines. Les patients étaient des adultes souffrant d'une hypertension artérielle légère à modérée sans antécédents de diabète ou de coronaropathie. Le résultat final en termes d'efficacité, qui était une diminution de la tension artérielle systolique (TAS) diurne ambulatoire par rapport au départ, a été atteint chez 197 patients. Aucune réduction significative de la TA n'a été rapportée chez le groupe recevant 37,5 mg d'aliskiren par jour. Les groupes prenant 75 mg, 150 mg ou 300 mg d'aliskiren par jour ainsi que le traitement au losartan ont montré une réduction notable de la TA par rapport au départ ($p < 0,05$). Les résultats de l'innocuité ont été rapportés pour l'ensemble des 226 patients randomisés. Parmi les 29 patients exclus, 14 ont abandonné l'essai et 15 ont été exclus en raison d'une surveillance erronée de la TA.

Le second essai comparant les incidences sur la TA et l'innocuité du médicament a inclus des patients souffrant d'une hypertension artérielle légère à modérée sans d'autres facteurs de risque cardiaques lors d'un essai de huit semaines¹⁰. Cet essai a porté sur 652 patients qui ont été randomisés après la période de rodage du placebo pour recevoir soit une prise monoquotidienne d'aliskiren (150 mg, 300 mg, ou 600 mg), une prise monoquotidienne d'irbesartan de 150 mg, ou le placebo. Dans tous les groupes recevant l'aliskiren, on a observé une réduction notable de la TA diastolique et systolique moyenne au creux par rapport au placebo ($p < 0,001$). Il y avait une diminution significative de la TA chez le groupe recevant l'irbesartan par rapport au groupe placebo ($p < 0,05$). La réduction de la TA a été notablement plus forte chez le groupe recevant 300 mg d'aliskiren par jour par rapport au groupe recevant 175 mg d'aliskiren par jour, sans réduction supplémentaire de la TA chez le groupe recevant 600 mg du médicament par jour. Le contrôle de la TA a été défini comme étant le moyen au creux de la TA diastolique en position assise de moins de 90 mm Hg et de la TA systolique de moins de 140 mm Hg. Ce résultat a été atteint chez 20,8 % du groupe recevant le placebo, chez 33,8 % du groupe recevant l'irbesartan, chez 37,8 % du groupe recevant 150 mg d'aliskiren par jour, chez 50 % du groupe recevant 300 mg d'aliskiren par jour, et chez 45,8 % du groupe recevant 600 mg d'aliskiren par jour. Tous les traitements ont donné des résultats notablement supérieurs au placebo. Les résultats sur l'innocuité ont été rapportés pour l'ensemble des 652 patients; 66 patients ont abandonné le traitement.

Médicament émergent

ALISKIREN



Effets indésirables :

Les données publiées se limitent aux deux essais de phase II déjà décrits^{9,10}. Lors du premier essai, 22 % à 32 % des patients dans chaque groupe de traitement ont rapporté des effets indésirables⁹. Les effets indésirables les plus courants ont été la fatigue, les troubles gastro-intestinaux ou les céphalées. Trois patients ont connu des événements indésirables graves. Un patient recevant 300 mg d'aliskiren par jour a rapporté des douleurs thoraciques avec des altérations de l'électrocardiogramme (ECG), tandis qu'un autre patient dans le même groupe s'est effondré et s'est avéré hypotensif. Un patient prenant losartan est décédé d'une rupture d'anévrisme de l'artère iliaque.

Lors du second essai, il y avait 66 abandons de patients¹⁰. La plupart des abandons étaient liés à un manque d'effet thérapeutique (21 patients) ou à l'apparition d'effets indésirables (18 patients). On a rapporté l'apparition d'effets indésirables chez 26 % à 36 % des patients dans chaque groupe de traitement. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé chez les groupes recevant l'aliskiren. Un patient qui recevait 600 mg d'aliskiren par jour a abandonné l'essai en raison d'épreuves de fonction hépatique anormales.

Commentaire :

La prévalence de l'hypertension artérielle est à la hausse⁷. Sur les 20 prochaines années, le nombre d'adultes souffrant d'hypertension artérielle devrait augmenter de 60 % pour atteindre 1,5 milliard d'adultes à l'échelle mondiale⁷. Un Canadien sur cinq et un Canadien sur trois âgé de plus de 45 ans sont hypertendus¹¹. Les recommandations 2006 de la Société canadienne d'hypertension artérielle se concentrent sur les facteurs de risque cardiovasculaires concomitants, l'adhésion des patients à la pharmacothérapie et sur la participation des patients à la surveillance de la TA afin d'assurer son contrôle et de réduire la morbidité et la mortalité⁷. Nonobstant la disponibilité d'un grand nombre de médicaments bien tolérés, de nombreux patients souffrent d'hypertension non détectée et non traitée³.

Des essais à plus long terme sont en cours qui pourront éclairer l'efficacité de l'aliskiren sur la TA ainsi que ses résultats cardiovasculaires et son innocuité^{2,12,13}.

Références:

1. Novartis files Rasilez in US. *PharmaTimes* 20 Apr 2006. Accessible au : <http://www.pharmatimes.com/WorldNews/Articles/8748-Novartis-blood-pressure.aspx?src=PTNews-9617> .
2. Novartis files Rasilez in Europe. *PharmaTimes* 28 Sep 2006. Accessible au : <http://www.pharmatimes.com/WorldNews/Articles/9617-Novartis-Rasilez.aspx> .
3. Peter D. *Core Evidence* 2005;1(1):13-22.
4. Duprez DA. *J Hypertens* 2006;24(6):983-91.
5. Staessen JA, Li Y, Richard T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368(9545):1449-56.

Médicament émergent

ALISKIREN



6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: partial update*. London: Royal College of Physicians; 2006. NICE CG34. Accessible au : <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG034fullguideline> .
7. Canadian Hypertension Society. *CHEP recommendations for the management of hypertension 2006. The bottom line version*. Kingston (ON): The Society; 2006. Accessible au : http://www.hypertension.ca/chep/docs/CHEP_2006_Bottom_Line.pdf .
8. Chobanian AV, et al. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
9. Stanton A, et al. *Hypertension* 2003;42(6):1137-43.
10. Gradman AH, et al. *Circulation* 2005;111(8):1012-8.
11. Hypertension--high blood pressure. In: *HealthyOntario.com*. Toronto: Ontario Ministry of Health Promotion; 2004. Accessible au : http://www.healthyontario.com/Conditions/H/Hypertension__High_Blood_Pressure.htm .
12. Azizi M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3126-33.
13. Hershey JC, et al. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2005;2(3):181-5.

Préparé par Jan Demsey, PharmD.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)