

Hypertension Artérielle

Actualité

La nouvelle classe des Inhibiteurs Directs de la Rénine (IDR)

RASILEZ® (Aliskiren)

Charleville
J.J. DION

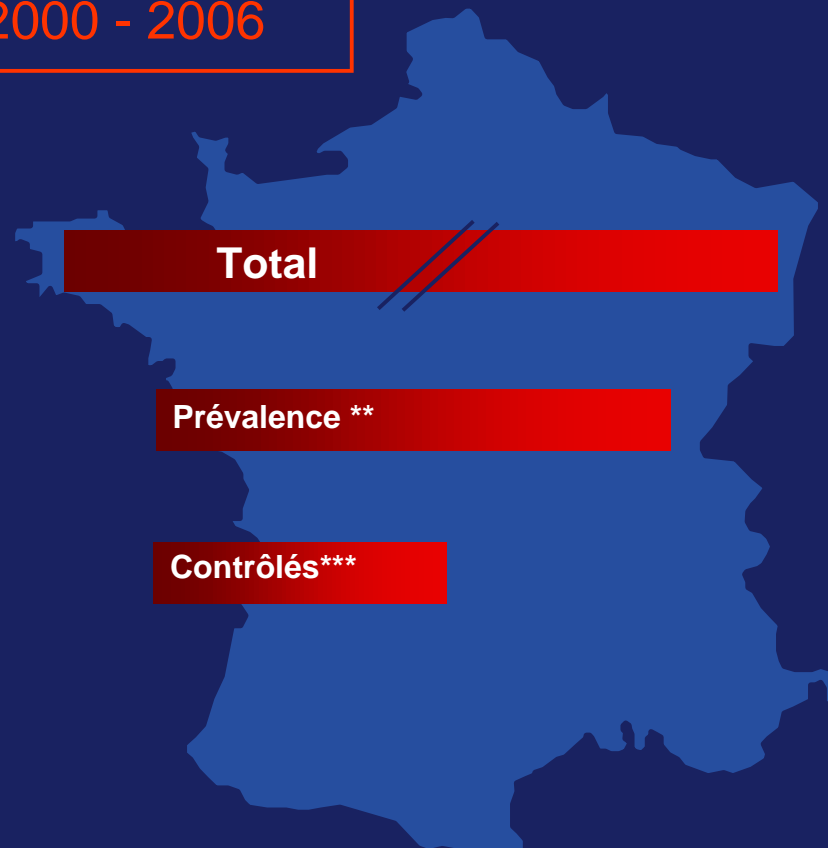
21/01/2010
NEPHROLOGIE

SOMMAIRE

- Introduction
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments actifs sur le SRA
- RASILEZ (Aliskiren)
 - Données pharmacologiques
 - Efficacité clinique
 - Tolérance
 - Le plan de développement

L'hypertension artérielle en France

2000 - 2006



1 consultation / 5 en médecine
ambulatoire*

14 millions de patients*

21% des hommes
24% des femmes

50,9%

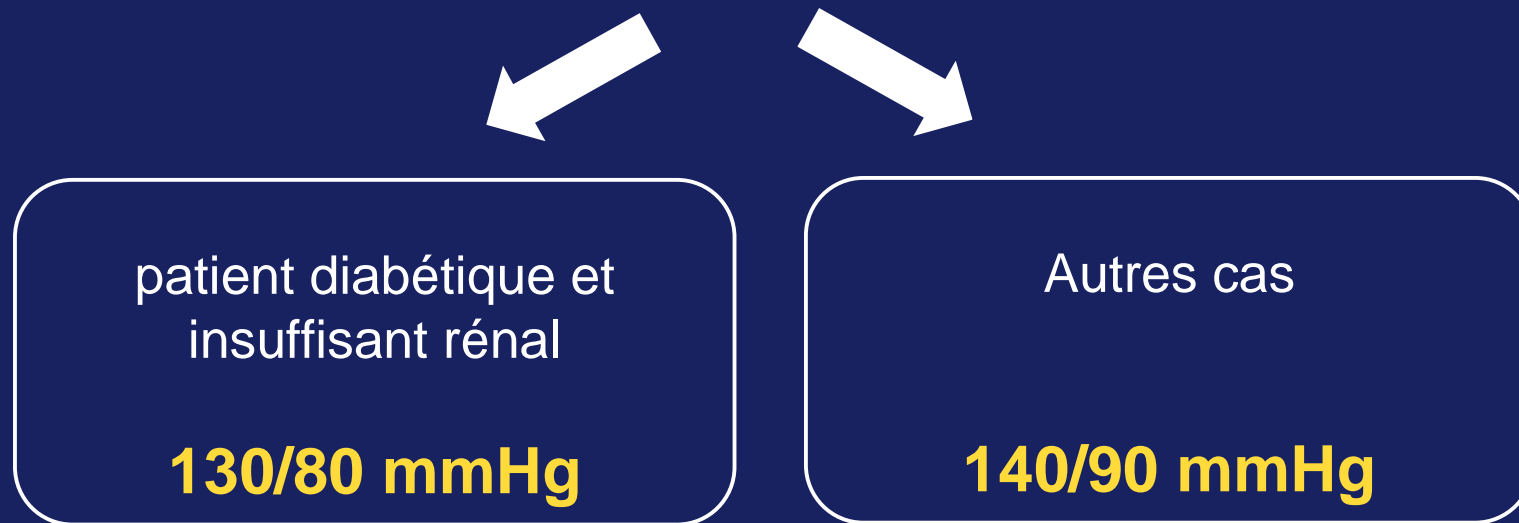
* HAS –service des recommandations professionnelles - Juillet 2005.

** CNAM octobre 2007

*** ENNS JHTA Décembre

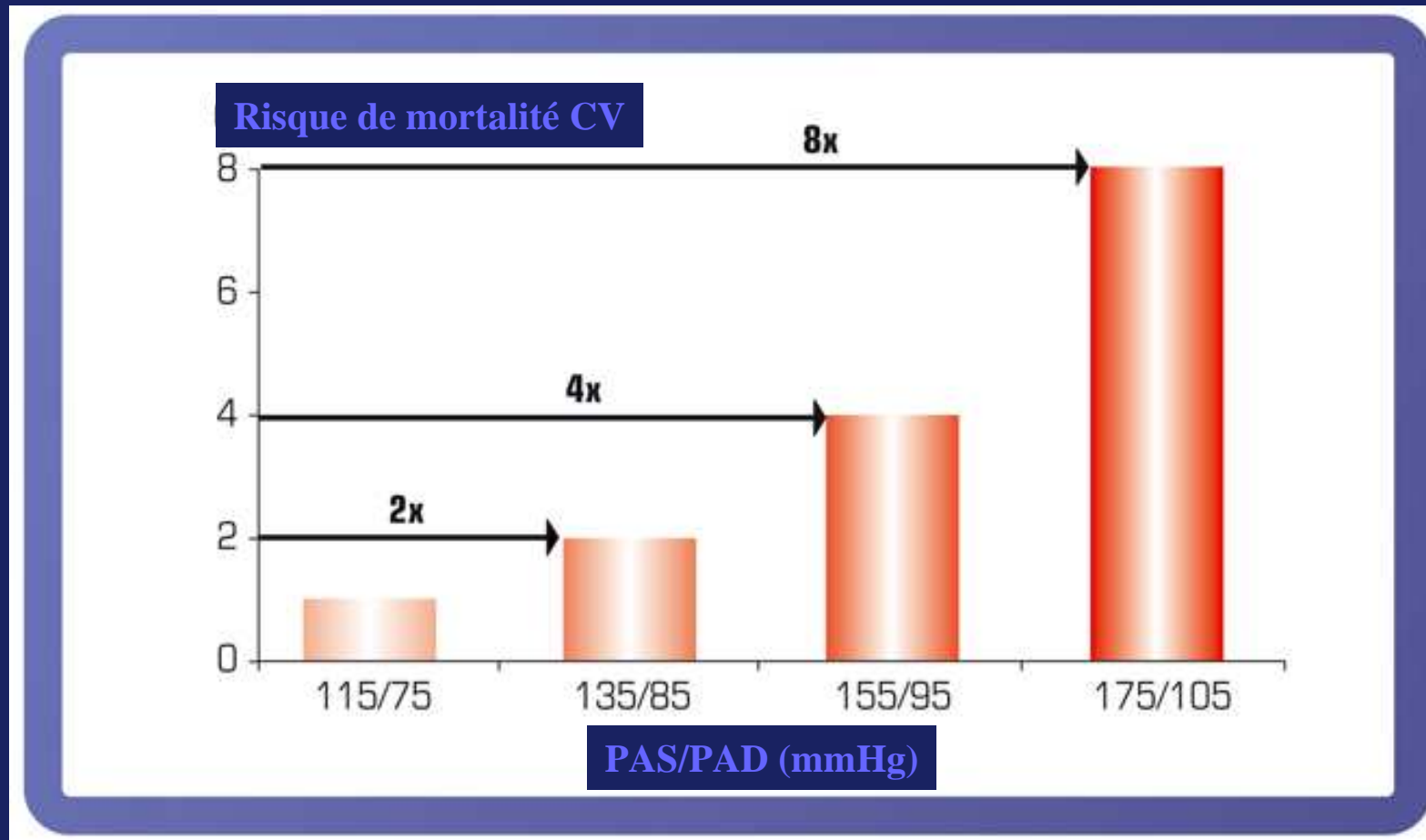
Les seuils de pression artérielle

- Le risque cardiovasculaire augmente avec l'élévation de la pression artérielle¹
 - A partir de 115/75 mmHg, le risque de maladie double avec chaque élévation de 20/10 mmHg.
- Objectif de la prise en charge thérapeutique : réduire la PA² sous les seuils de



1. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Chobanian et al., Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52 2. HAS (Haute Autorité de Santé). Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation juillet 2005. Recommandations professionnelles.

Le risque de mortalité cardiovasculaire double pour chaque augmentation de PAS/PAD de 20/10 mmHg



* Individus âgés de 40–69 ans

Des mesures hygiéno-diététiques pour tous

Chez tous les patients hypertendus, avec ou sans traitement antihypertenseur, des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées:

- réduire le sel : moins de 6 g/j ;
- réduire le poids en cas de surcharge pondérale, idéalement en dessous d'un IMC de 25 kg/m² ;
- limiter la consommation d'alcool : moins de 3 verres de vin, ou équivalent, par jour chez l'homme et 2 verres de vin, ou équivalent, par jour chez la femme ;
- arrêter le tabac ;
- adopter un régime alimentaire riche en fruits et légumes, et pauvre en graisse saturée (d'origine animale) ;
- pratiquer régulièrement une activité physique, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 min environ, 3 fois par semaine.

Le traitement pharmacologique

Mesures hygiéno-diététiques
insuffisantes

OU

Risque cardiovasculaire élevé

Traitement
pharmacologique

Cinq classes thérapeutiques sont recommandées en première intention dans le traitement de l'HTA:

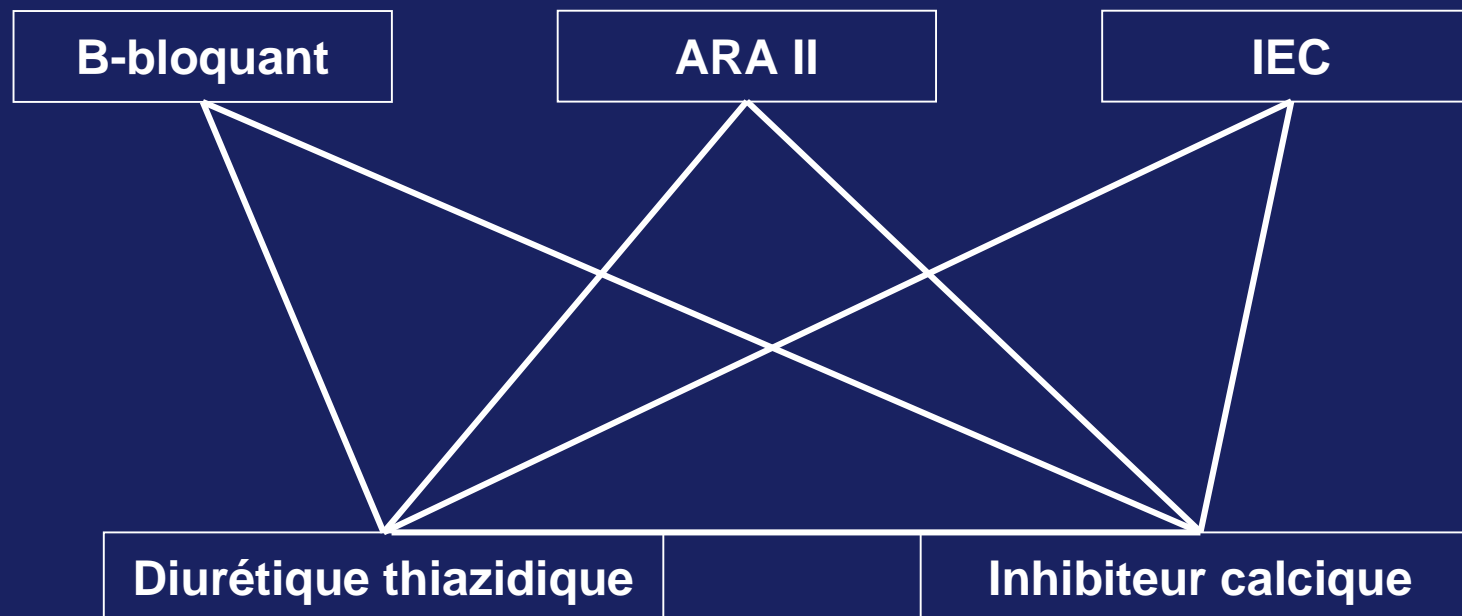
- les diurétiques thiazidiques
- les bêtabloquants
- les inhibiteurs calciques

Bloqueurs SRA

- IEC
- ARAII

Choix d'une association thérapeutique

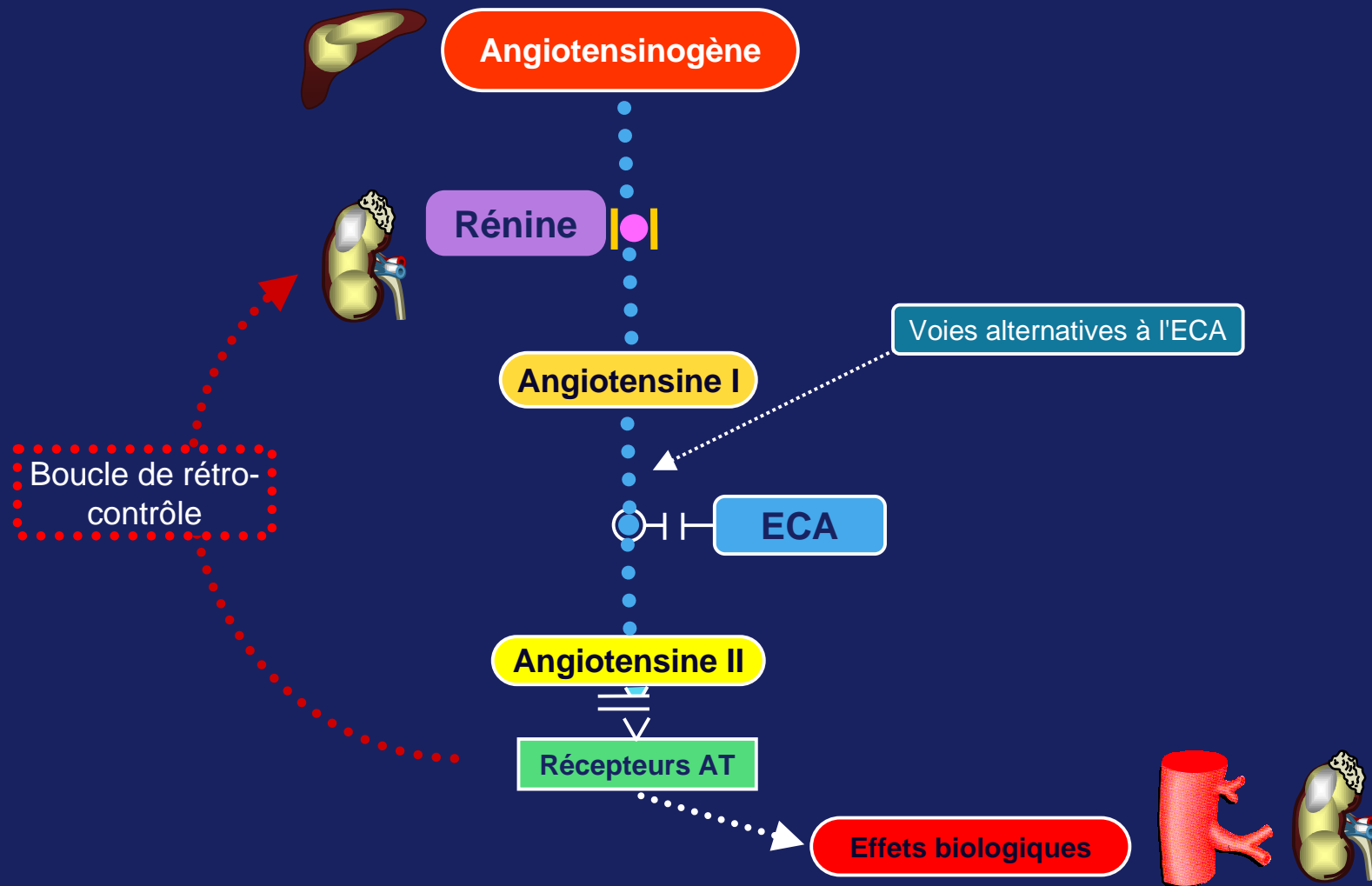
Associations de classes thérapeutiques qui sont efficaces (effet additif ou potentialisation) et validées par les études cliniques



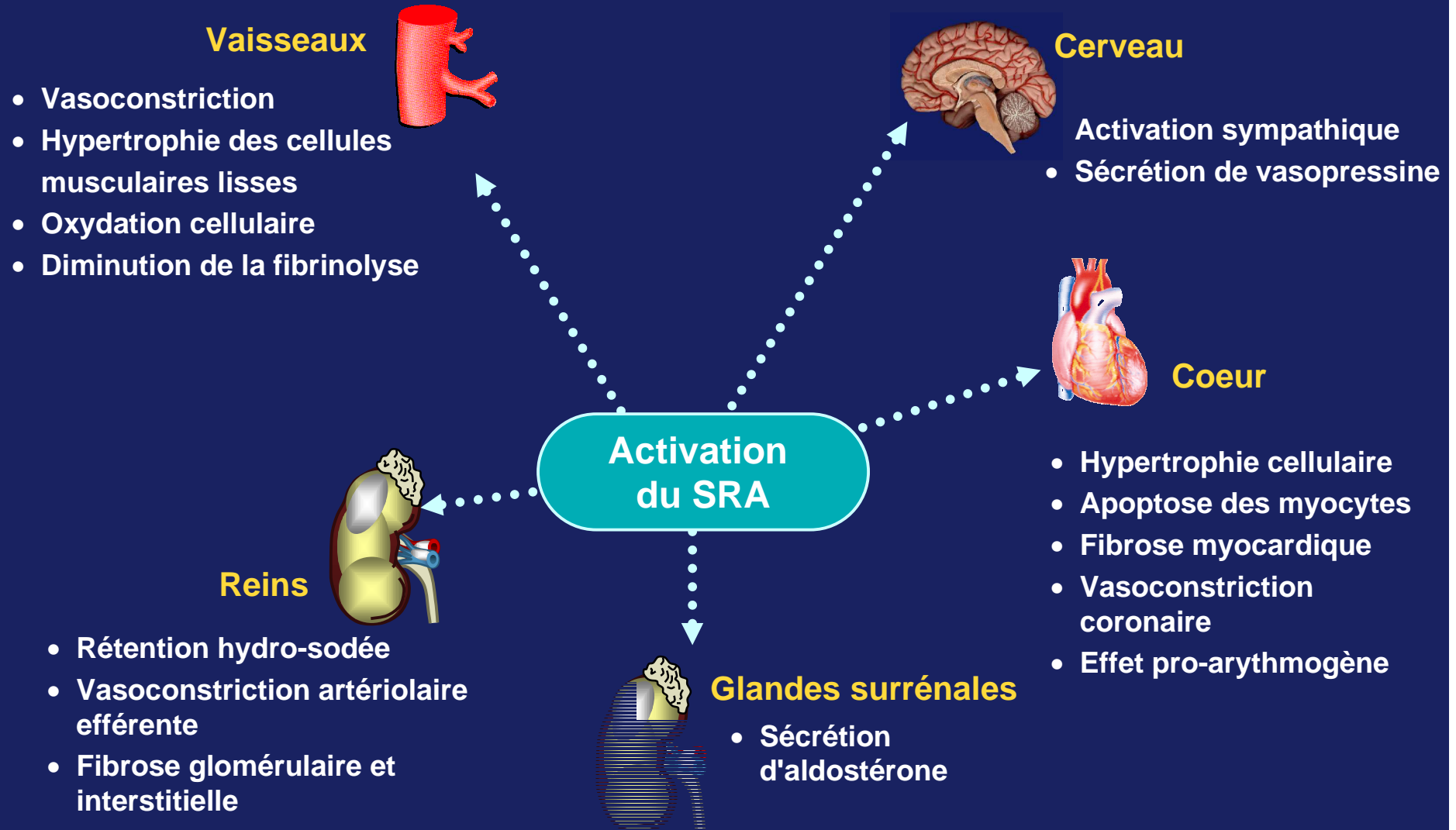
SOMMAIRE

- Rappel
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments actifs sur le SRA
- RASILEZ (Aliskiren)
 - Données pharmacologiques
 - Efficacité clinique
 - Tolérance
 - Le plan de développement

Systeme Rénine Angiotensine (SRA)



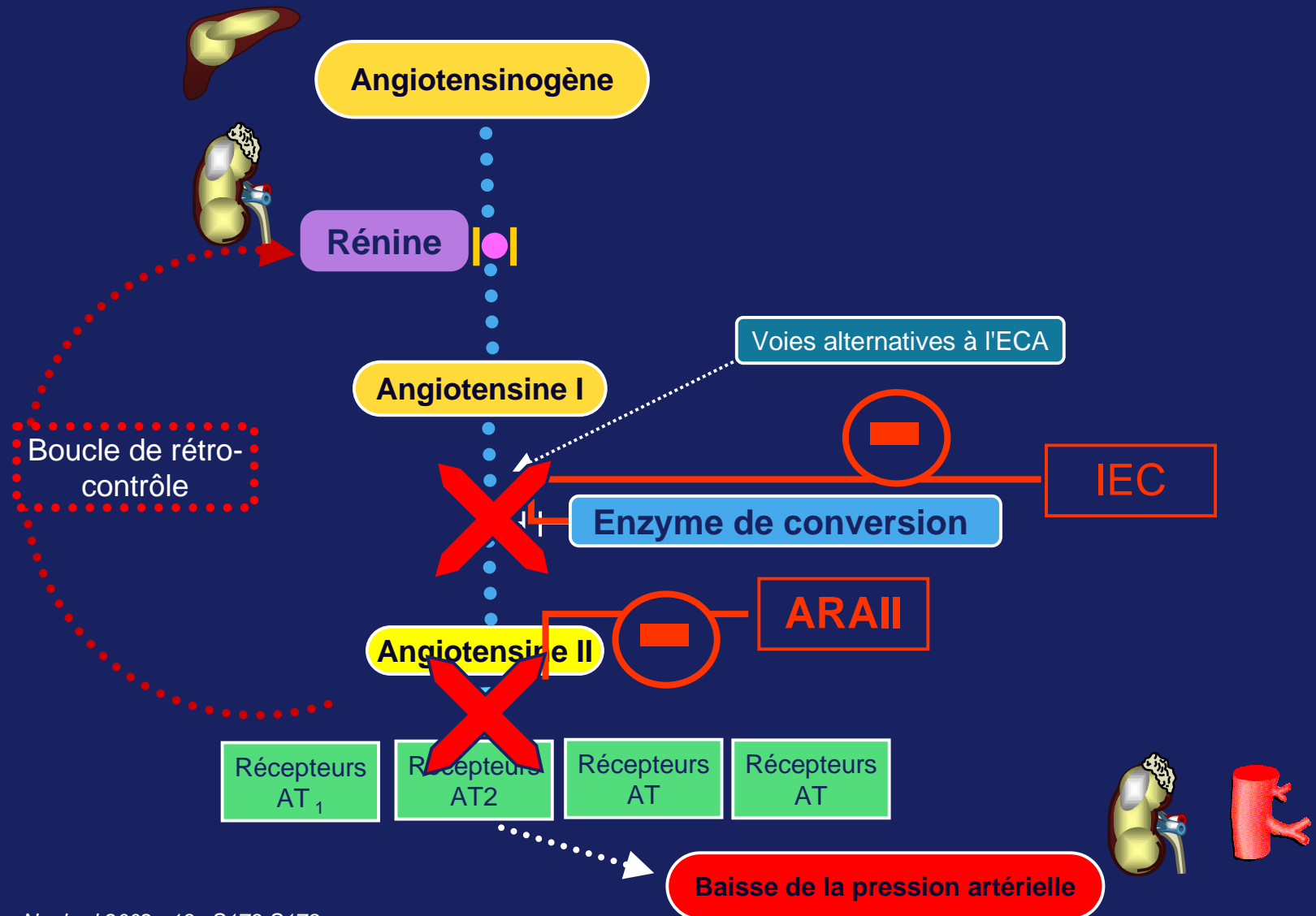
Effets de l'activation du Système Rénine Angiotensine



SOMMAIRE

- Données épidémiologiques dans l'HTA
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments actifs sur le SRA
- RASILEZ (Aliskiren)
 - Données pharmacologiques
 - Efficacité clinique
 - Tolérance
 - Le plan de développement

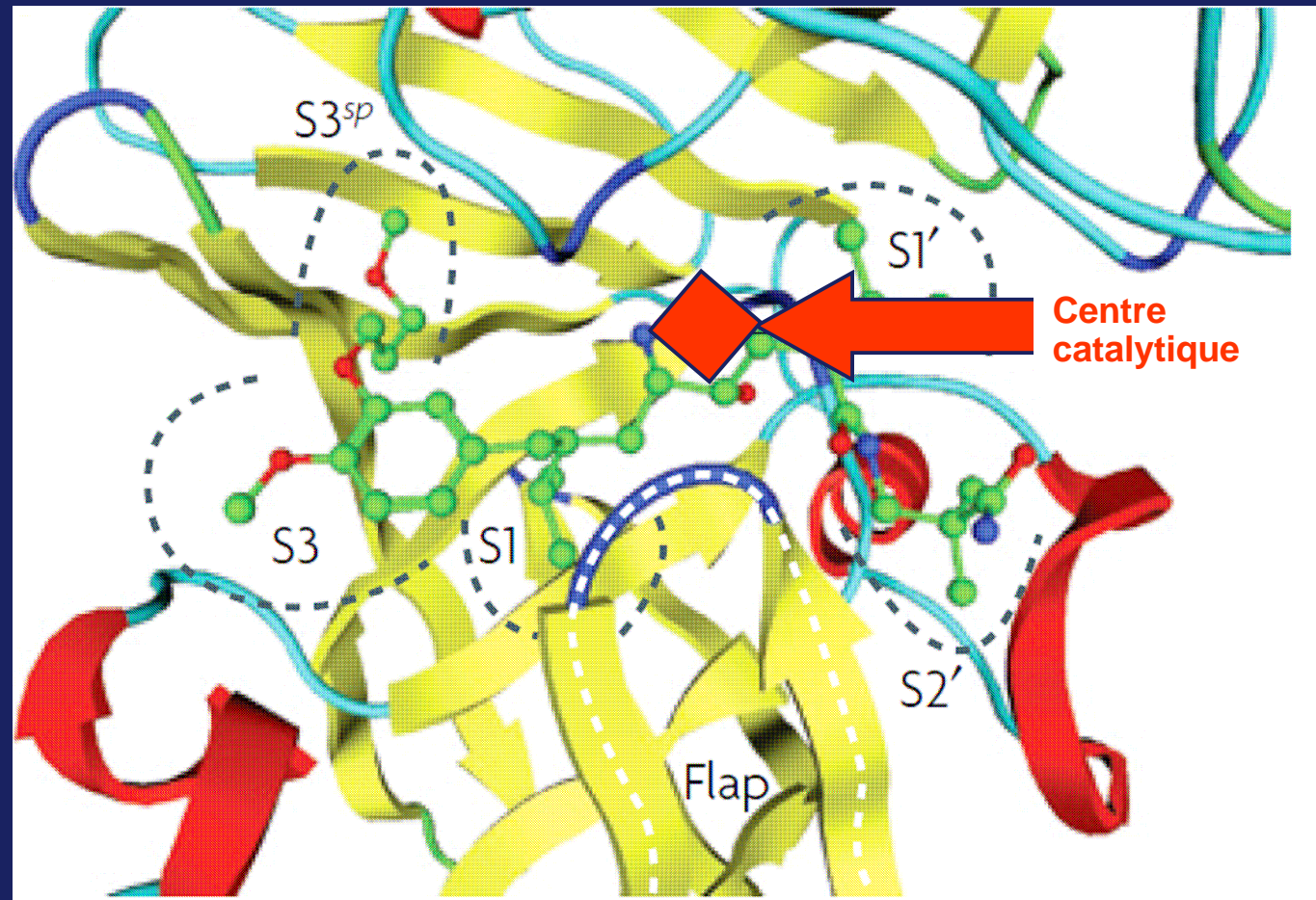
Action antihypertensive par blocage du SRA en monothérapie par IEC et ARA2



Une liaison complexe d'aliskiren au site actif de la rénine

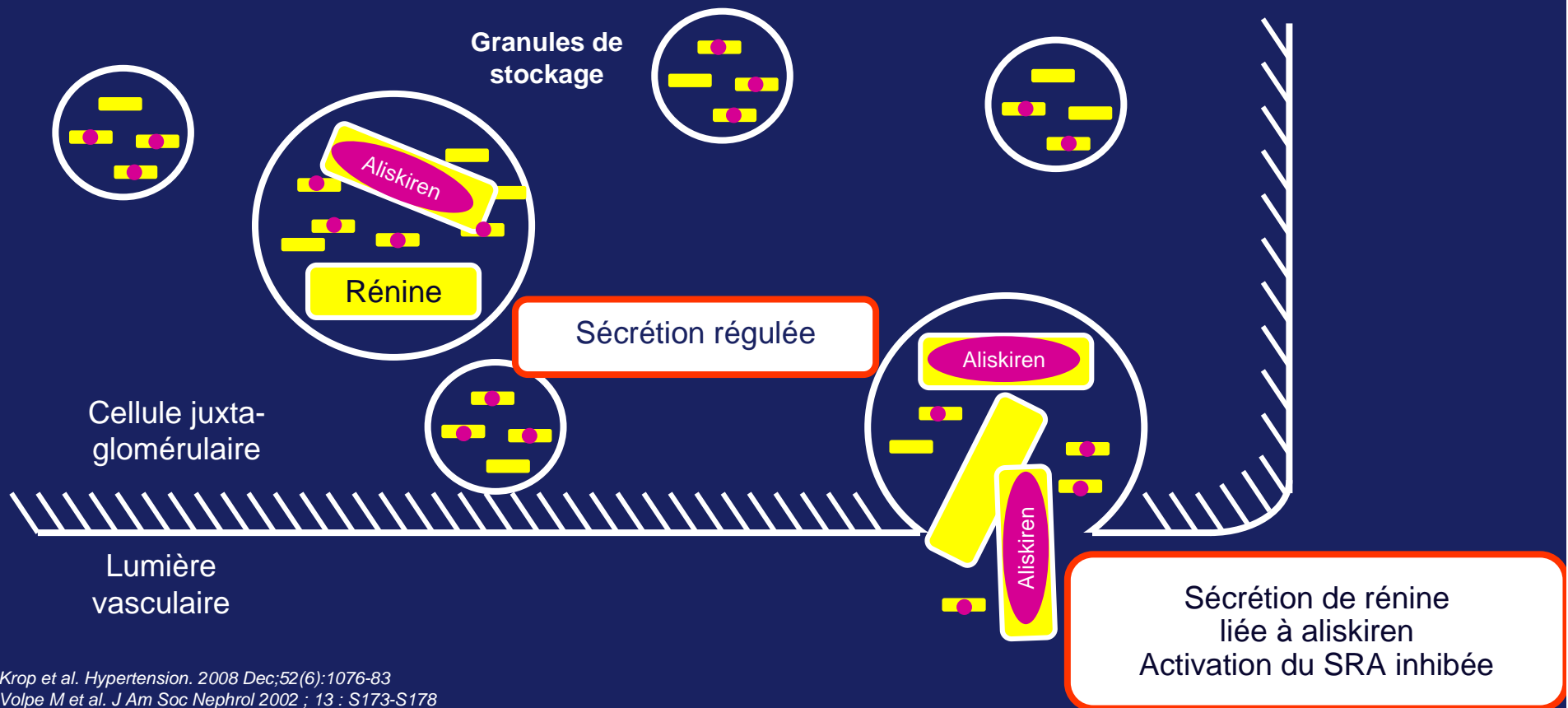
Représentation graphique de la liaison d'aliskiren au site actif de la rénine. S1, S1', S2', S3 et S3^{sp} représentent les poches de liaison du site actif de la rénine.

Le découverte d'aliskiren, le premier inhibiteur direct de la rénine par voie orale, a été rendu possible par les techniques de cristallographie aux rayons X et de modélisation informatique

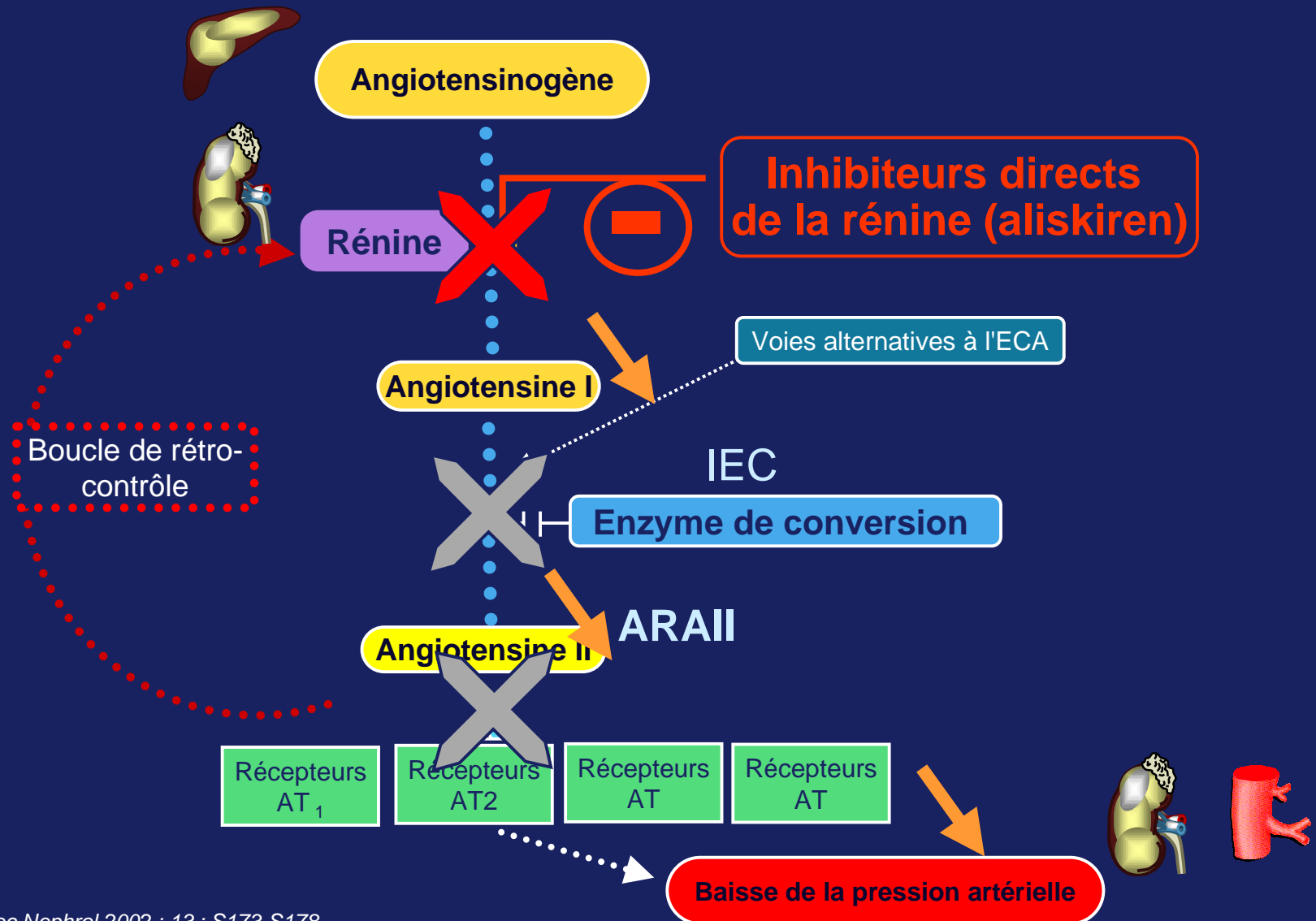


Aliskiren se lie à la rénine stockée intracellulairement, inhibant son activité enzymatique avant sa sécrétion

La présence de rénine liée à aliskiren dans les granules de stockage pourrait expliquer que l'effet d'aliskiren persiste même lorsque le niveau d'aliskiren dans le sang est bas ou indétectable.



Le 1er Inhibiteur Direct de la Rénine (IDR)



Les inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine

- L'inhibition directe de la rénine entraîne une importante diminution des taux d'angiotensine I et d'angiotensine II.

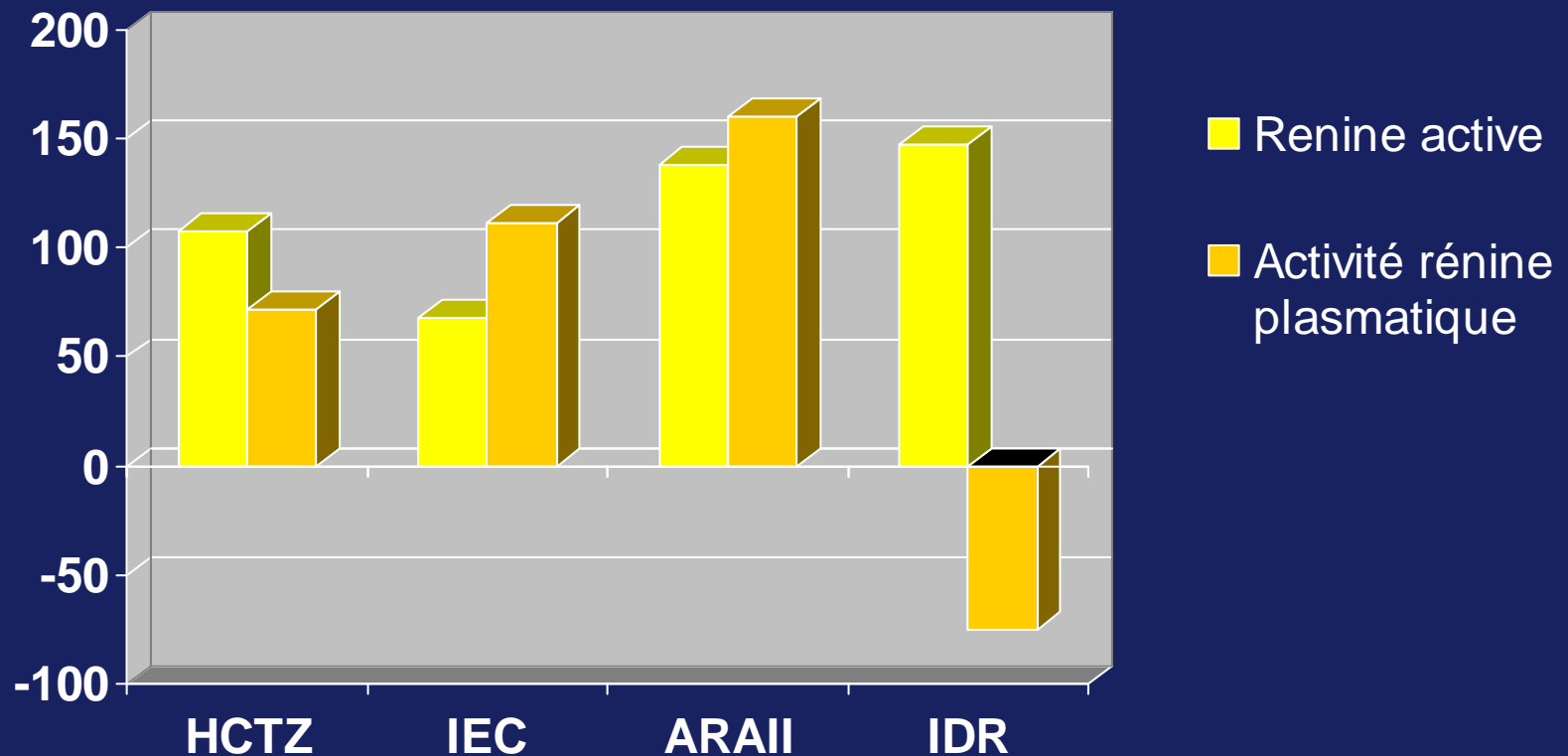
	Ang I	Ang II	Rénine (CRP)	ARP
IEC	↑	↓	↑	↑
ARA II	↑	↑	↑	↑
Inhibiteur Direct de la Rénine	↓	↓	↑	↓

Les conséquences clinique des différences d'effet sur ces marqueurs ne sont pas connues

- Comme les IEC et ARA-II, l'inhibition directe de la rénine augmente, par phénomène de rétrocontrôle, les concentrations de rénine active plasmatique (CRP), mais elle inhibe l'activité catalytique de la rénine (ARP).

Effets biologiques des antihypertenseurs sur le SRA

Variation moyenne par rapport à l'état basal après 8 semaines de traitement (%)



Inhibiteurs du SRA

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARAI: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

IDR : inhibiteur direct de la rénine

SOMMAIRE

- Données épidémiologiques dans l'HTA
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments agissant sur le SRA
- **RASILEZ (Aliskiren)**
 - Données pharmacologiques
 - Efficacité clinique
 - Tolérance
 - Le plan de développement

Aliskiren : propriétés pharmacocinétiques

- Biodisponibilité 2,7%
- Pic de concentration 2 à 4 heures après la prise
- Demi-vie ~ 40 heures
- Etat d'équilibre ~ 7 jours
- Elimination Essentiellement inchangée (selles)
- Insuffisant rénal et hépatique Pas d'ajustement de dose

Pas d'effet rebond et maintien de l'efficacité antihypertensive

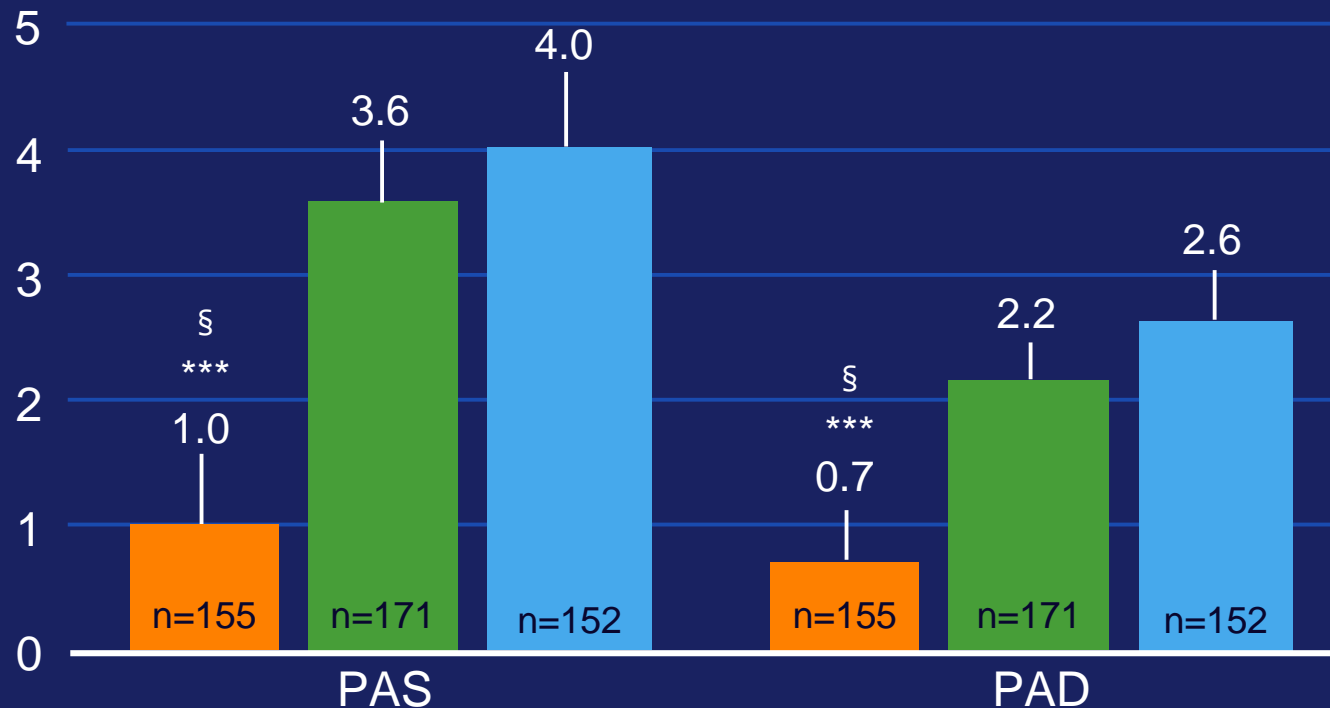
Aliskiren vs irbésartan et ramipril

Remontée de la pression artérielle après arrêt du traitement:

■ Aliskiren 300 mg ■ Irbesartan 300 mg ■ Ramipril 10 mg

Remontée de la pression artérielle au-delà de la 24^{ème} heure

Variation de la MAPA moyenne des 24h entre le début et la fin de la période de dose manquée[†] (mmHg)

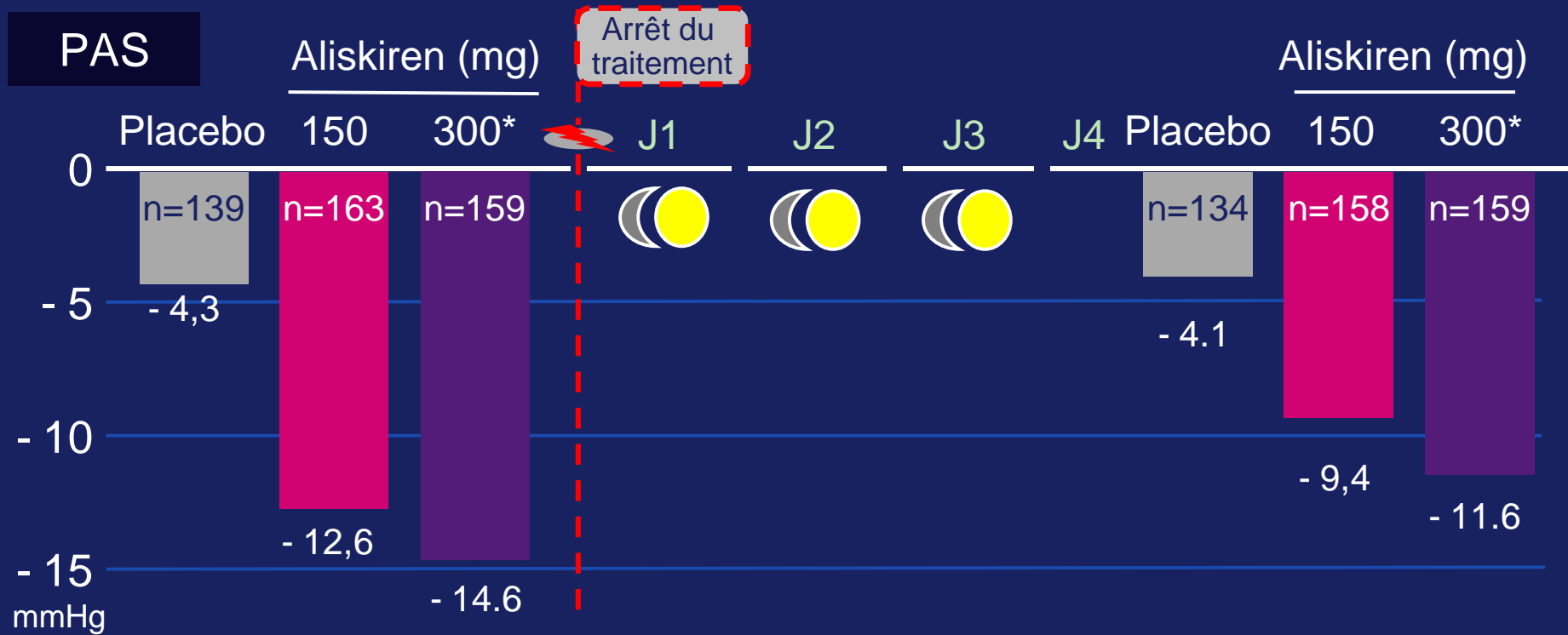


[†]Dose manquée au jour 42 ou 48, 48 heures après la dernière dose

***p<0.0001 vs ramipril; §p<0.005 vs irbesartan

Critères secondaires : pas de mise en évidence d'effet rebond à l'arrêt du traitement sur la PAS et la PAD (1,2)

Evolution de la PA moyenne assise (mmHg) à 8 semaines et à J + 4 jours après arrêt du traitement



PAD

PAD moyenne assise (mmHg)	Placebo	Rasilez® 150 mg	Rasilez® 300 mg
Arrêt du traitement	-6.0 (n=139)	-10.2 (n=163)	-11.1 (n=159)
J+4 après arrêt du traitement	-5.3 (n=134)	-8.2 (n=158)	-9.5 (n=159)

* La dose de 300 mg/j doit être réservée aux patients non contrôlés par la dose de 150 mg/j
Oh BE et al. An eight-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing aliskiren 150 mg, and 300 mg, and 600 mg to placebo in patients with essential hypertension.

Retour

SOMMAIRE

- Données épidémiologiques dans l'HTA
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments agissant sur le SRA
- **RASILEZ (Aliskiren)**
 - Données pharmacologiques
 - **Efficacité clinique**
 - ◆ En monothérapie
 - ◆ En association
 - Tolérance
 - Le plan de développement

Aliskiren versus comparateur actif
L'étude Andersen
Aliskiren(+/- HCTZ) vs ramipril (+/- HCTZ)

Aliskiren(+/- HCTZ) vs ramipril (+/- HCTZ)

Méthodologie

Protocole : Étude clinique randomisée en double aveugle, en groupes parallèles

Population : 842 patients

Critère d'inclusion : Hypertendus légers à modérés à la randomisation :
PAD = 95 et < 110 mmHg

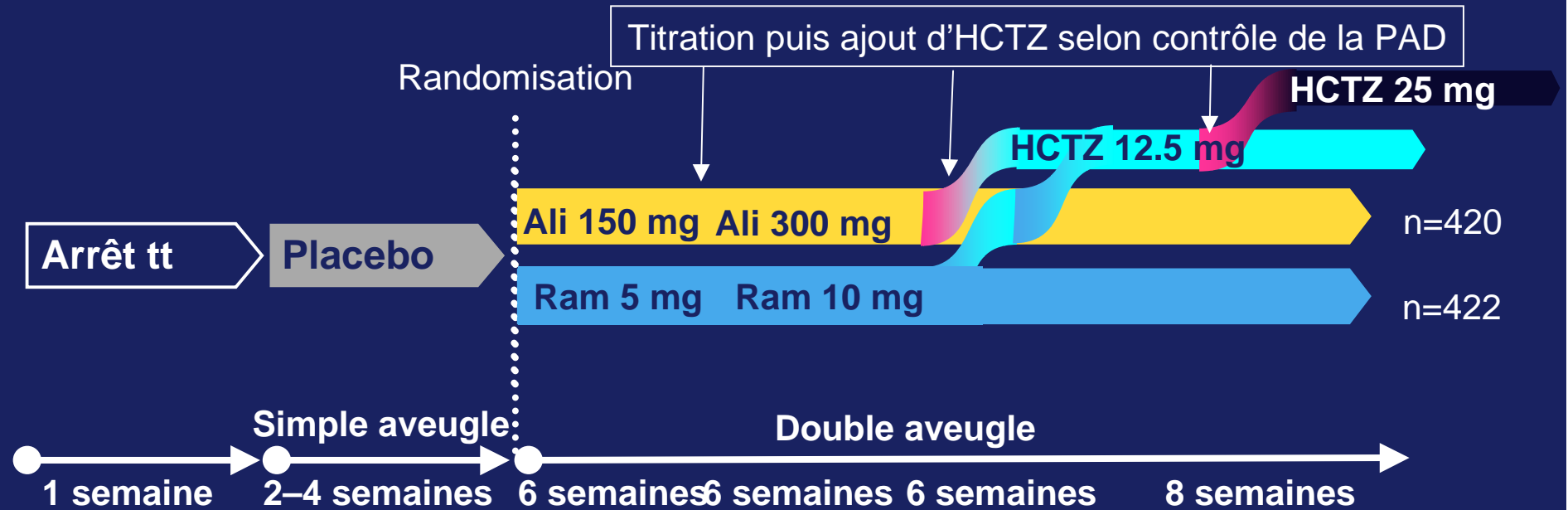
Durée du traitement actif : 26 semaines

Critère principal : Réduction de la PAD moyenne en position assise après 26 semaines de traitement.

Critères secondaires : Réduction de la PAD moyenne en position assise après 6 et 12 semaines ;
réduction de la PAS moyenne en position assise après 6, 12 et 26 semaines ;
contrôle de la PA (PA < 140/90 mmHg) après 6, 12 et 26 semaines.

Tests statistiques : Des tests statistiques de non-infériorité puis de supériorité (si non-infériorité satisfaite) ont été réalisés (analyses prévues dans le protocole), en comparant l'évolution des chiffres de PA dans les groupes de traitement

Stratégie thérapeutique Aliskiren comparée à une stratégie à base de ramipril - Schéma de l'étude

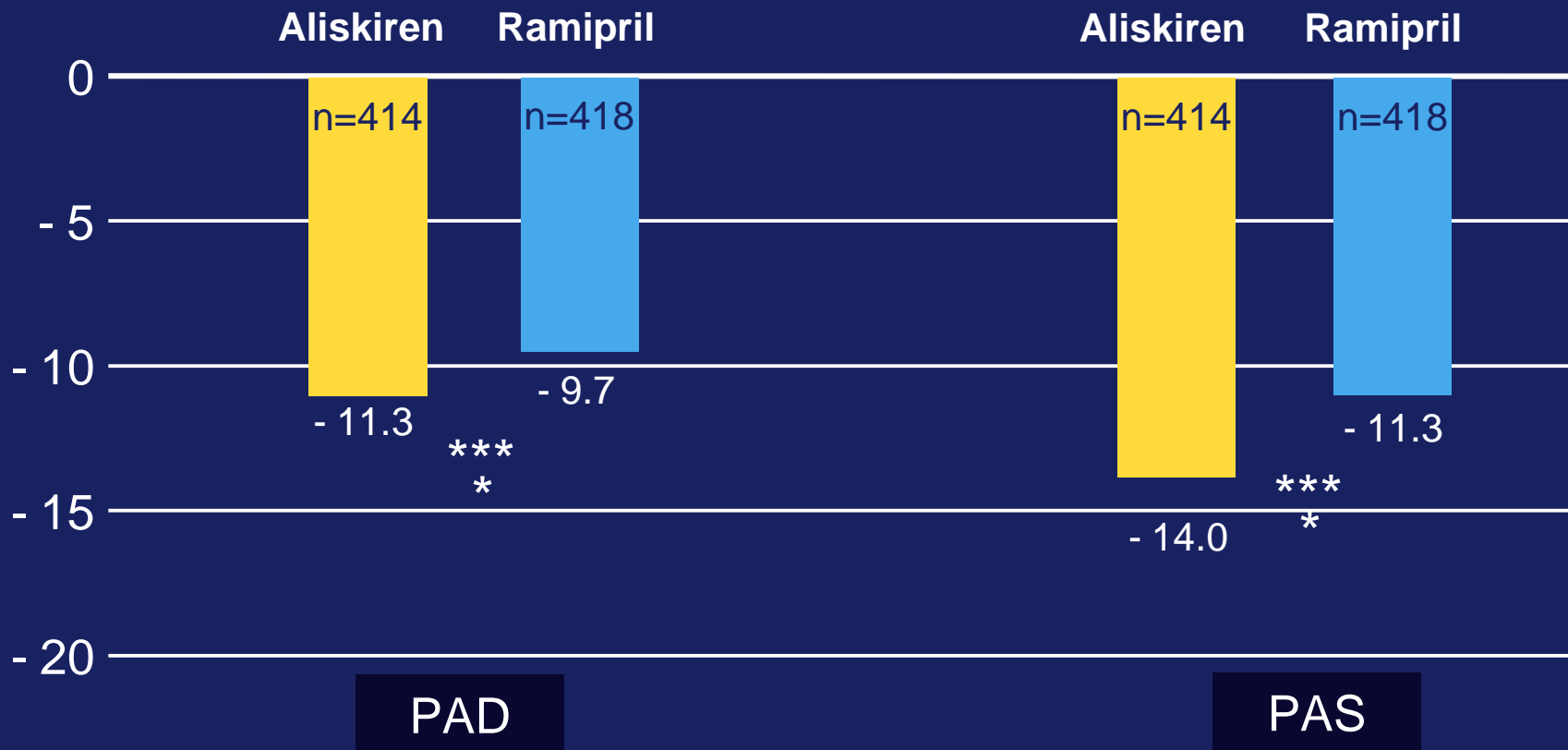


Patients: HTA légère à modérée (PAD = 95 et < 110 mmHg)

Objectif primaire: baisse de la PAD à l'état final par rapport à l'état basal (randomisation) dans les groupes aliskiren versus ramipril – étude de non infériorité (marge 2 mmHg) et supériorité si non infériorité satisfaite

Aliskiren est supérieur au ramipril (monothérapies) sur le contrôle de la PA à 12 semaines

Delta moyen de PA moyenne en position assise par rapport à l'état basal (mmHg)

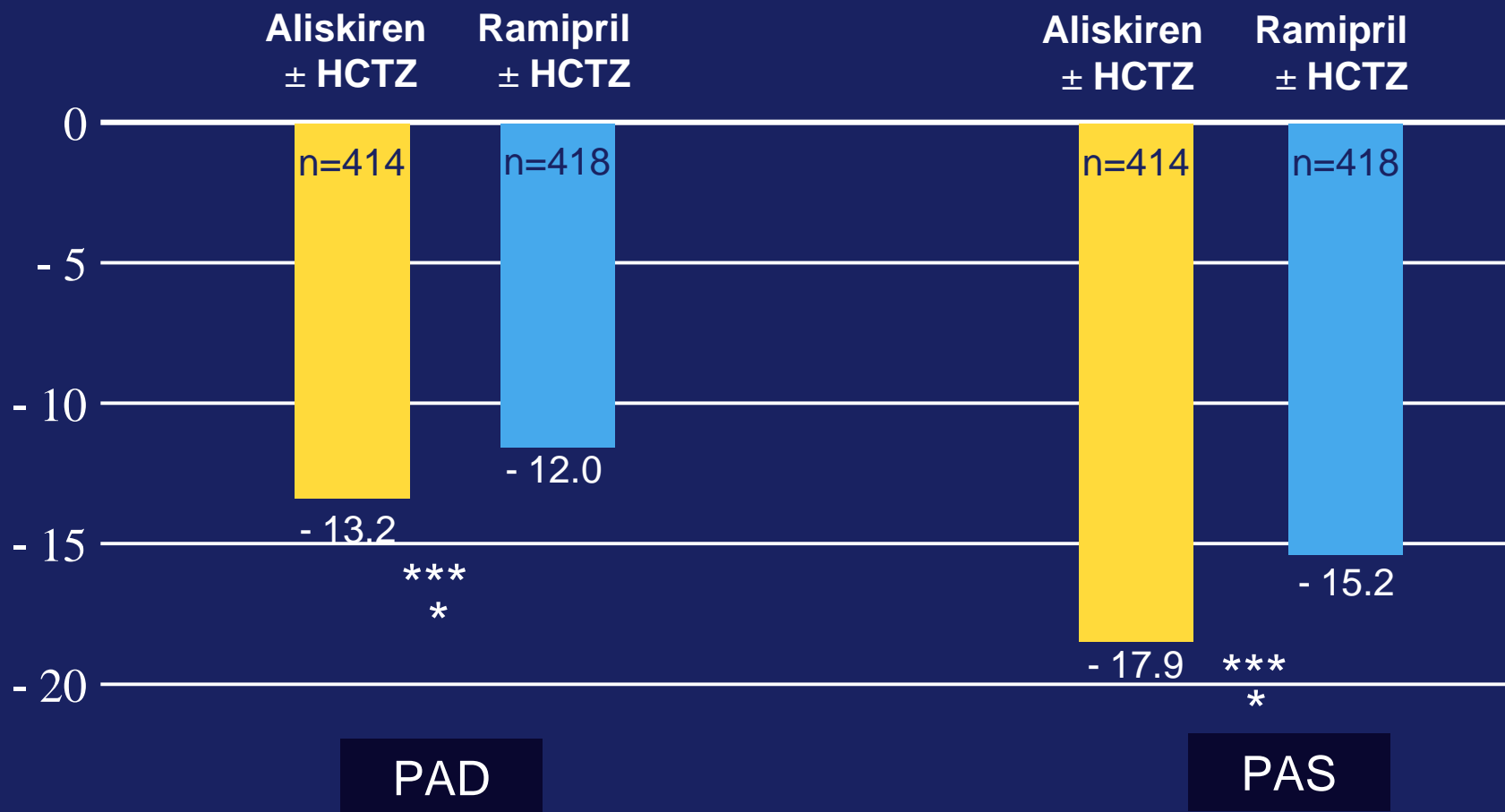


***p<0.0001 pour la non infériorité
* p= 0.0056 pour la supériorité

***p<0.0001 pour la non infériorité
* p= 0.0027 pour la supériorité

Aliskiren est supérieur au ramipril sur le contrôle de la PA à 26 semaines

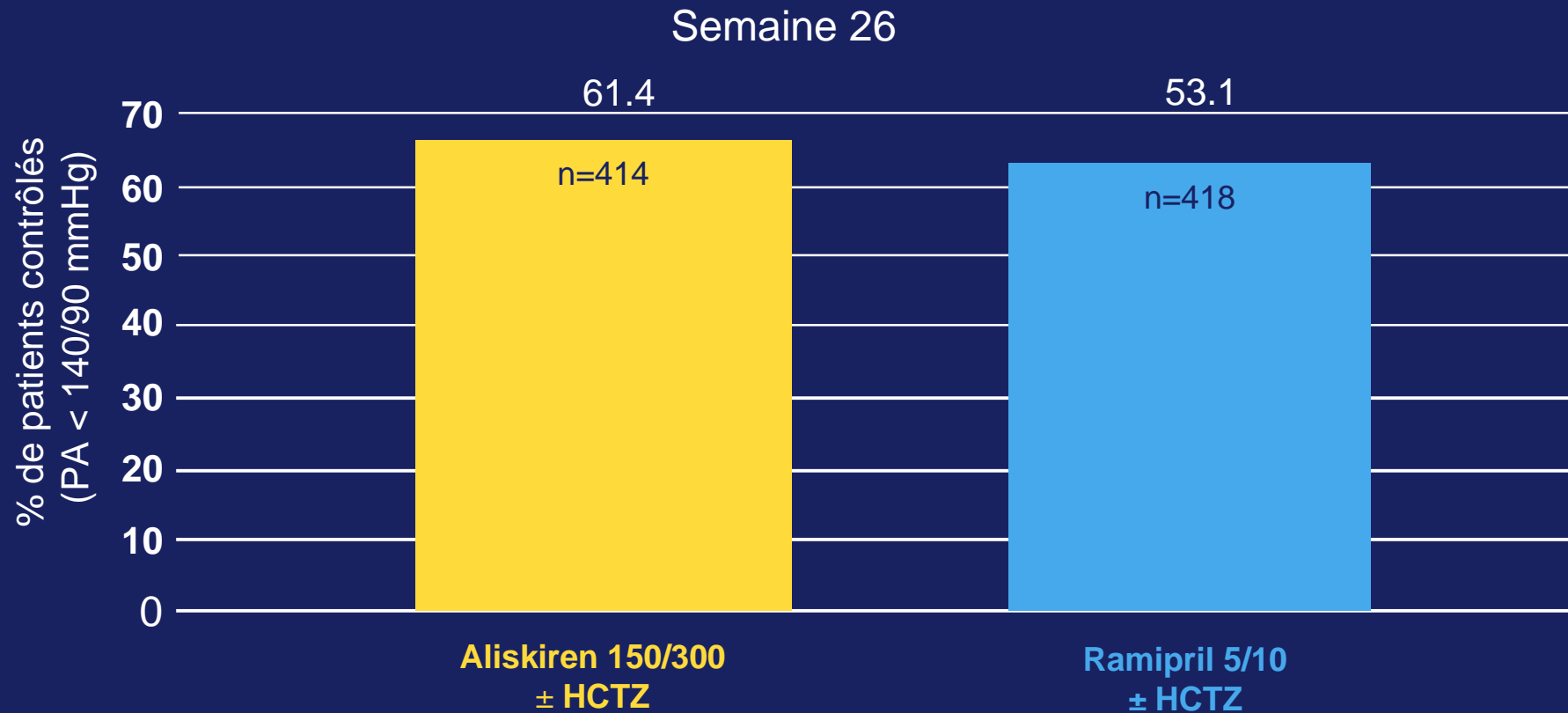
Variation moyenne de PA moyenne en position assise par rapport à l'état basal (mmHg)



***p<0.0001 pour la non infériorité
* p= 0.025 pour la supériorité

***p<0.0001 pour la non infériorité
* p= 0.0036 pour la supériorité

Plus de patients contrôlés sous aliskiren versus ramipril



46.6 % des patients sous aliskiren ont reçu 12.5 mg d'HCTZ après 12 semaines contre 50% dans le groupe ramipril

22.2 % des patients sous aliskiren ont été titrés à 25 mg d'HCTZ après 12 semaines contre 31.6% dans le groupe ramipril

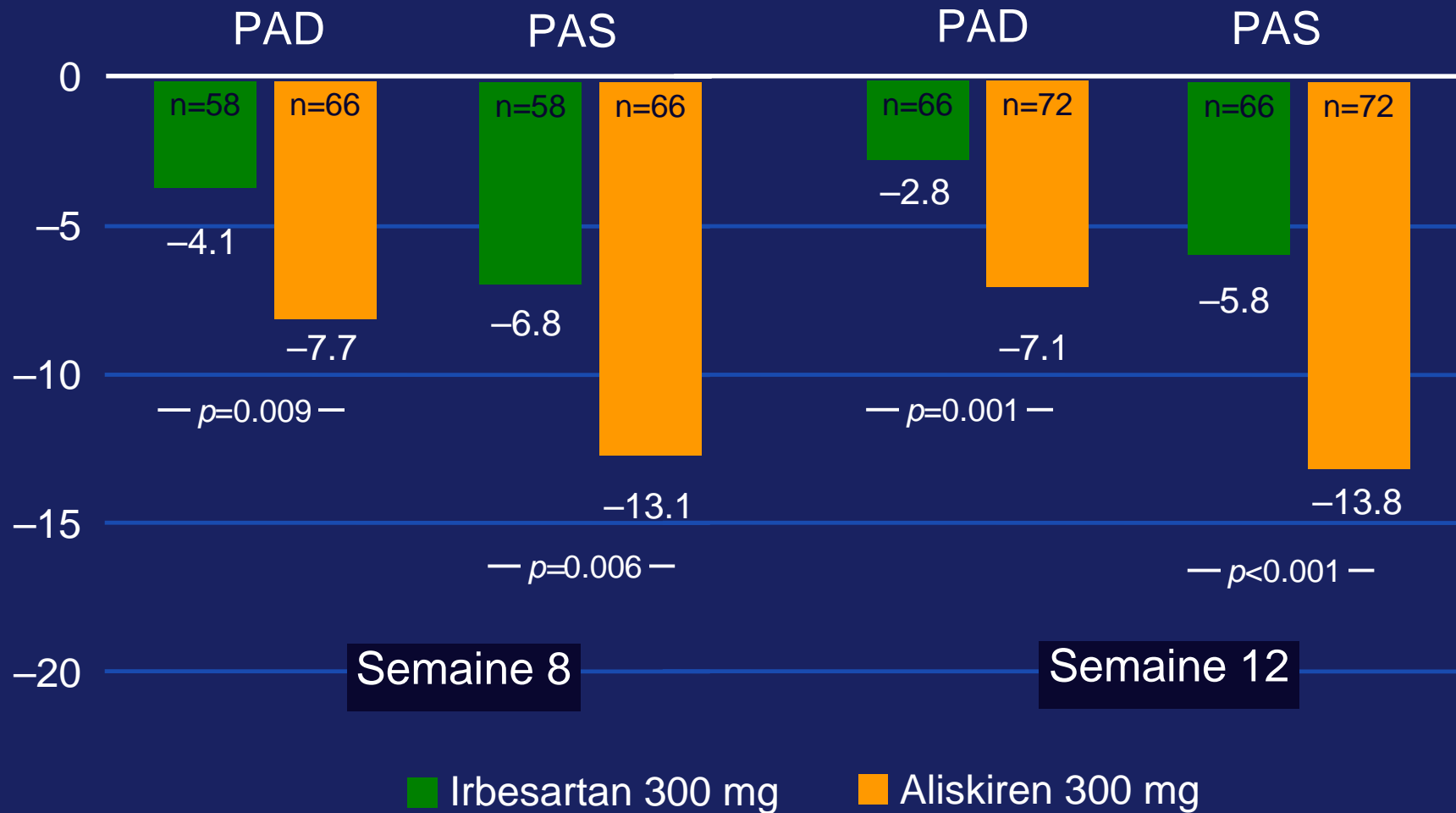
Aliskiren versus comparateur actif

Efficacité antihypertensive versus Irbésartan

Aliskiren vs irbesartan, patients syndrome métabolique

Supériorité de l'aliskiren sur la PAS et la PAD

Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA (mmHg)

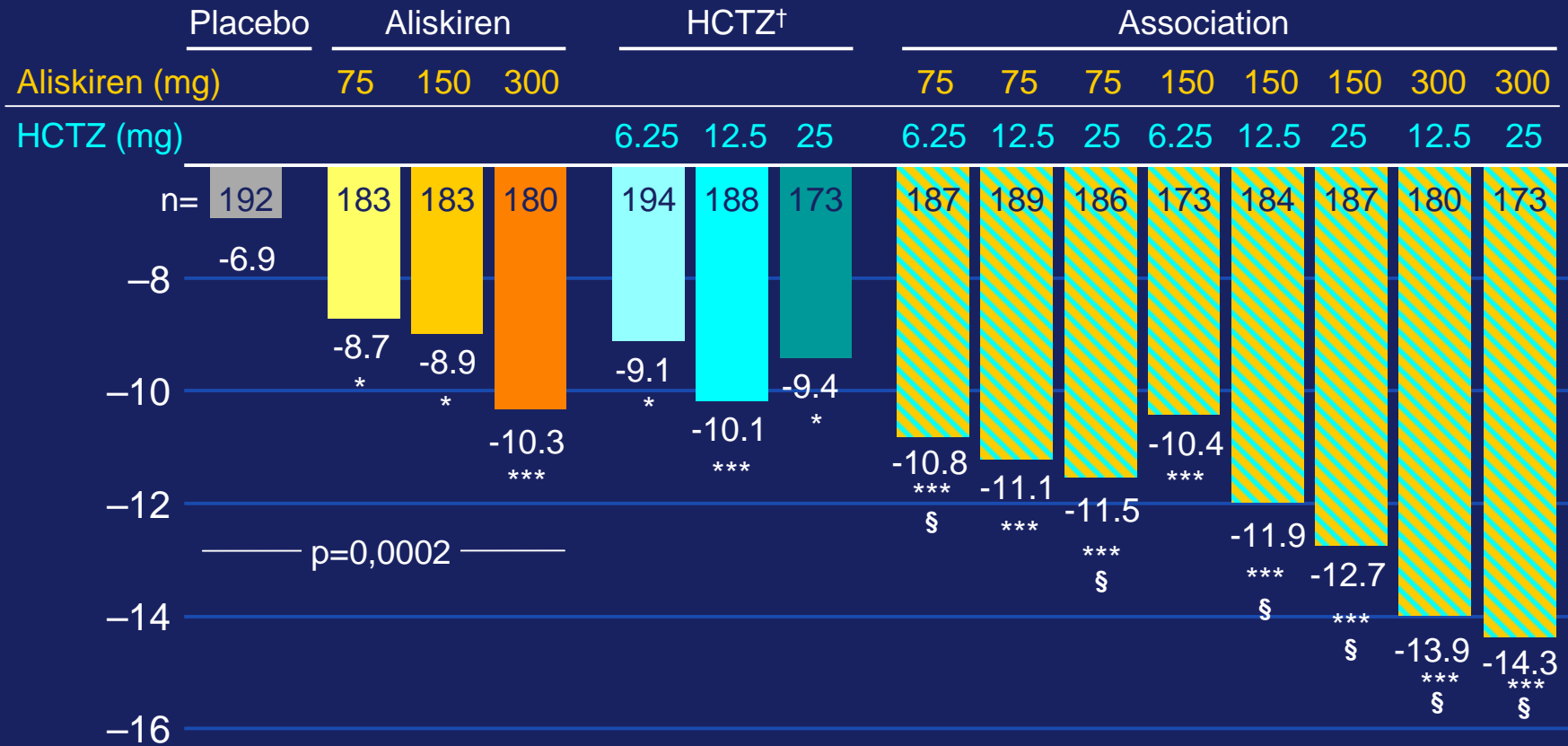


SOMMAIRE

- Données épidémiologiques dans l'HTA
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments agissant sur le SRA
- **RASILEZ (Aliskiren)**
 - Données pharmacologiques
 - **Efficacité clinique**
 - ◆ En monothérapie
 - ◆ **En association**
 - Tolérance
 - Le plan de développement

Association aliskiren - HCTZ

Effet additif sur la PAD



Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PAD moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8

†Significativité globale de l'effet de l'HCTZ non testée Comparaisons par paires : *p<0,05; **p<0,001; ***p=0,0001 vs placebo ; §p<0,05 vs chacune des monothérapies

Association aliskiren - HCTZ

Effet additif sur la PAS

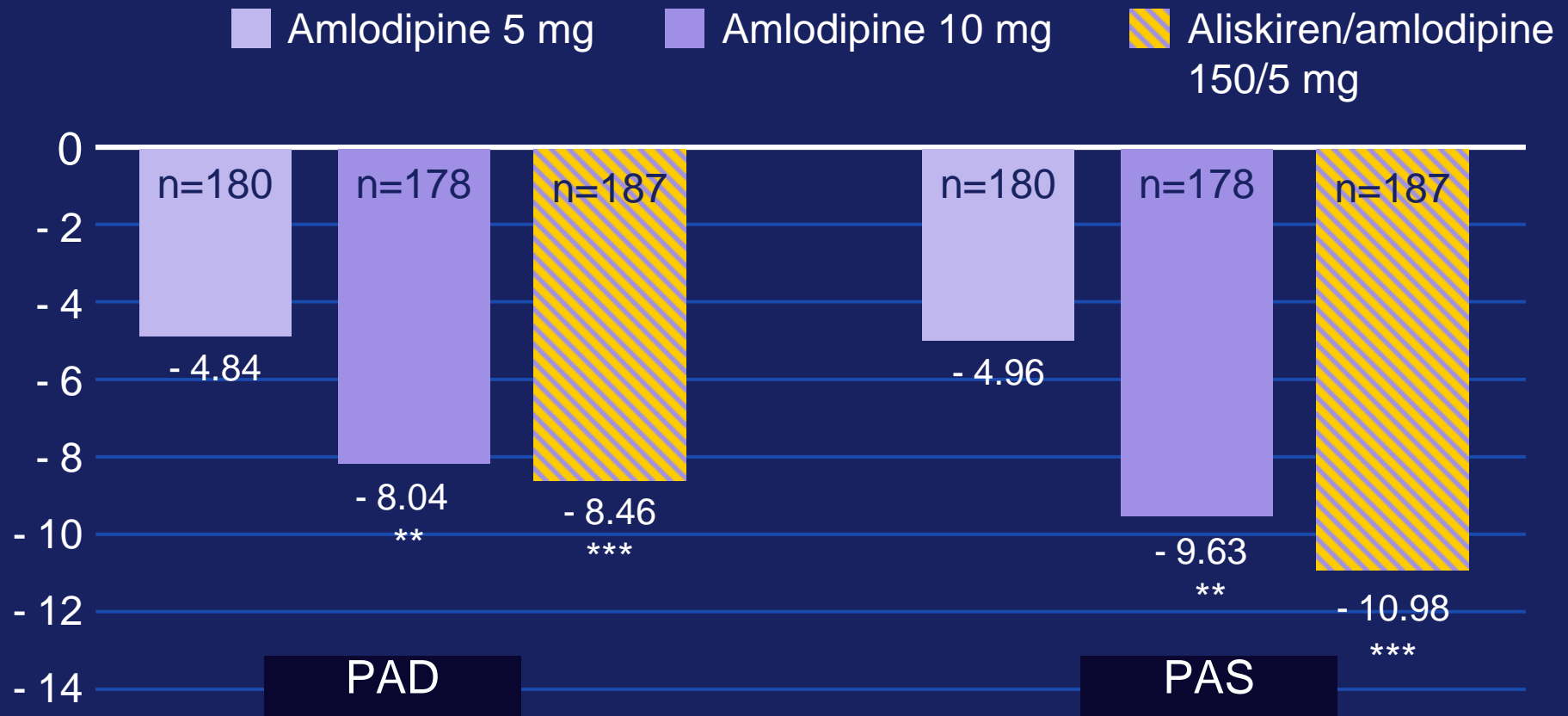


Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PAS moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8

†Significativité globale de l'effet de l'HCTZ non testée Comparaisons par paires : *p<0,05; **p<0,001; ***p=0,0001 vs placebo ;
 §p<0,05 vs chacune des monothérapies

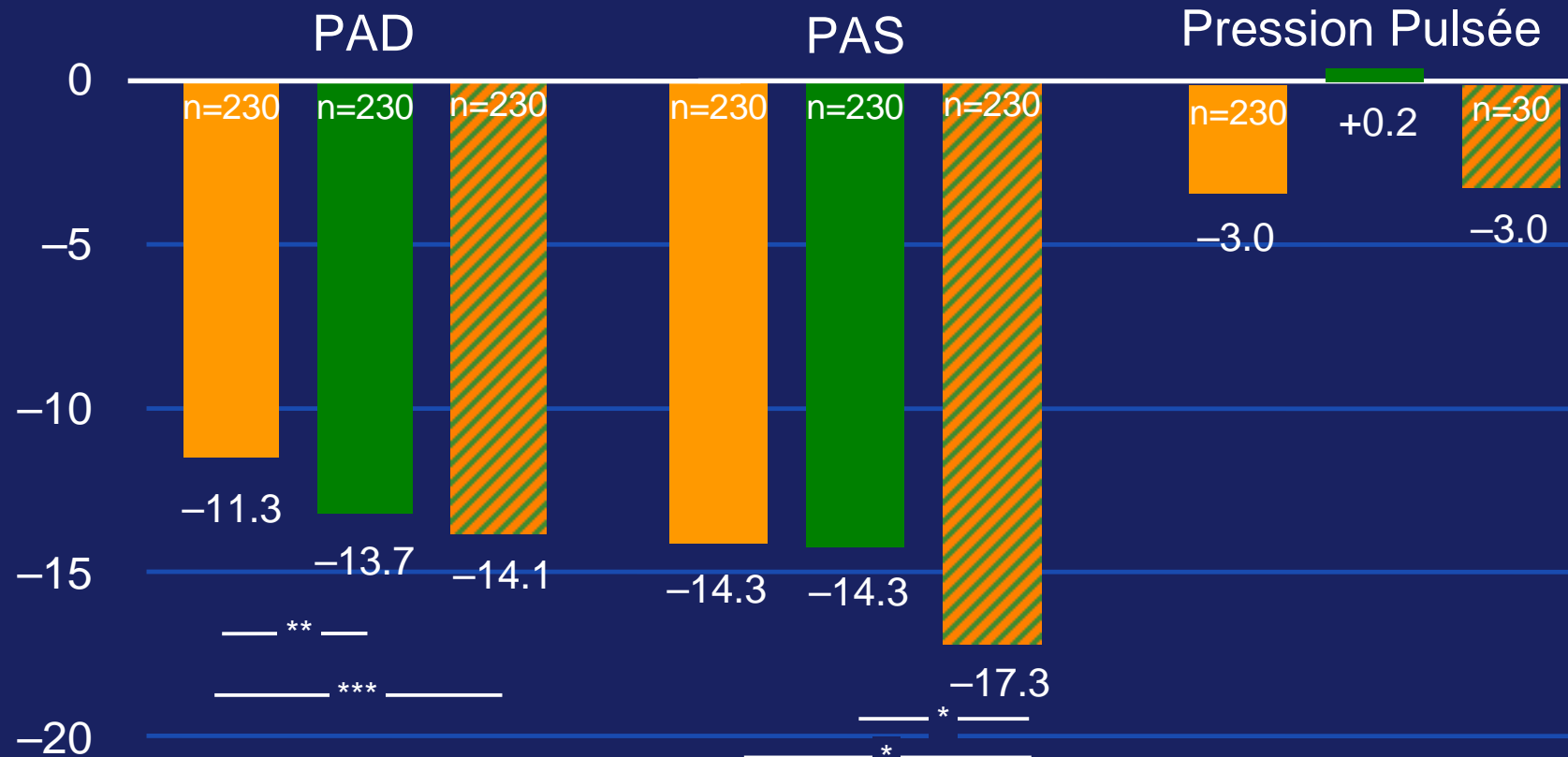
Association aliskiren 150 mg - amlodipine 5 mg

Effet additif sur la PAS et la PAD



Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 8
 Patients non contrôlés par amlodipine 5 mg
 p=0,002, *p<0,0001 vs amlodipine 5 mg

Association aliskiren - aténolol



Variation moyenne par rapport à l'état basal de la PA moyenne en position assise (mmHg) à la semaine 12

■ Aliskiren 300 mg ■ Atenolol 100 mg

▨ Aliskiren/atenolol 300/100 mg

*p < 0.05, **p < 0.01 et ***p < 0.001 pour les comparaisons par paires

SOMMAIRE

- Données épidémiologiques dans l'HTA
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments agissant sur le SRA
- RASILEZ (Aliskiren)
 - Données pharmacologiques
 - Efficacité clinique
 - Tolérance et pratique
 - Le plan de développement

Rasilez en pratique

- Indication HTA essentielle
- Remboursement Dans le cadre de l'AMM (JO du 21 juillet 2009)
- Prescription 1 comprimé par jour (150 mg ou 300 mg)
- Prise Avec un repas léger, de préférence à la même heure chaque jour (matin)
- Contre-indications Grossesse, inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (ciclosporine, quinidine, vérapamil)
- Kaliémie Surveillance nécessaire, en particulier diabétique, insuffisant rénal, association avec un autre bloqueur du SRA
- Prix 23,06 € pour les 2 dosages (boites de 28 cps)

Tolérance en monothérapie

	Placebo n = 781	Aliskiren 150 mg n = 774	Aliskiren 300 mg n = 768
Tout EIG, n (%)	5 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.5)
Tout EI, n (%)	314 (40.2)	290 (37.5)	309 (40.2)
Arrêt traitement pour EI, n (%)	27 (3.5)	12 (1.6)	20 (2.6)
EI rapportés par = 2% des patients sous aliskiren monothérapie à 150mg ou 300mg, n (%)			
Céphalées	68 (8.7)	42 (5.4)*	44 (5.7)*
Nasopharyngite	45 (5.8)	33 (4.3)	29 (3.8)
Diarrhée	9 (1.2)	9 (1.2)	18 (2.3)

EI: événement indésirable - EIG: événement indésirable grave. *p<0.05 vs placebo

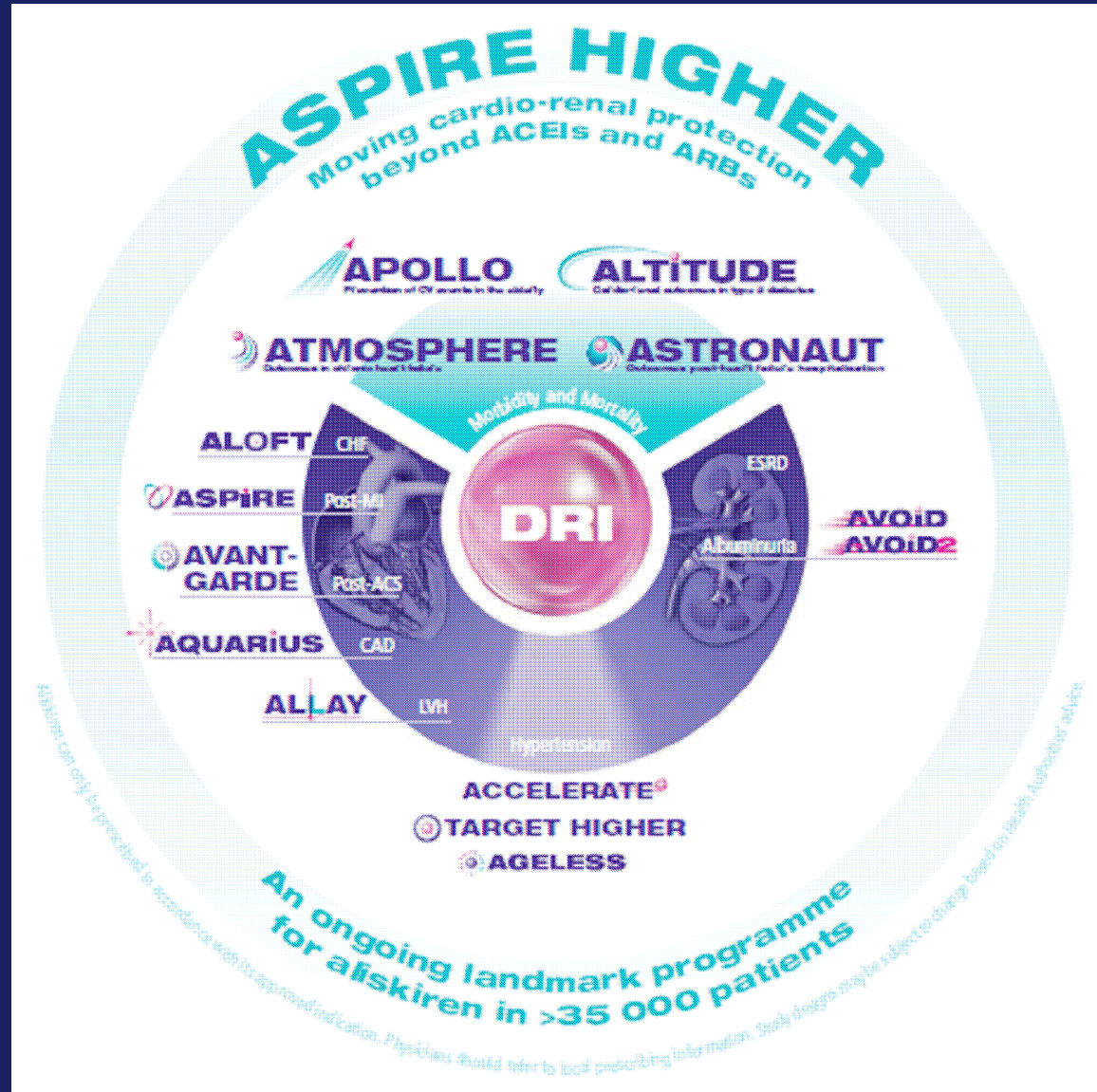
Pour des doses allant jusqu'à 300 mg, le traitement par aliskiren a entraîné une incidence globale des effets indésirables comparable à celle du placebo.

Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. En cas de diarrhée sévère ou persistante, arrêter le traitement.

SOMMAIRE

- Données épidémiologiques dans l'HTA
- Physiopathologie du système rénine angiotensine
- Les médicaments agissant sur le SRA
- **RASILEZ (Aliskiren)**
 - Données pharmacologiques
 - Efficacité clinique
 - Tolérance
 - **Le plan de développement**

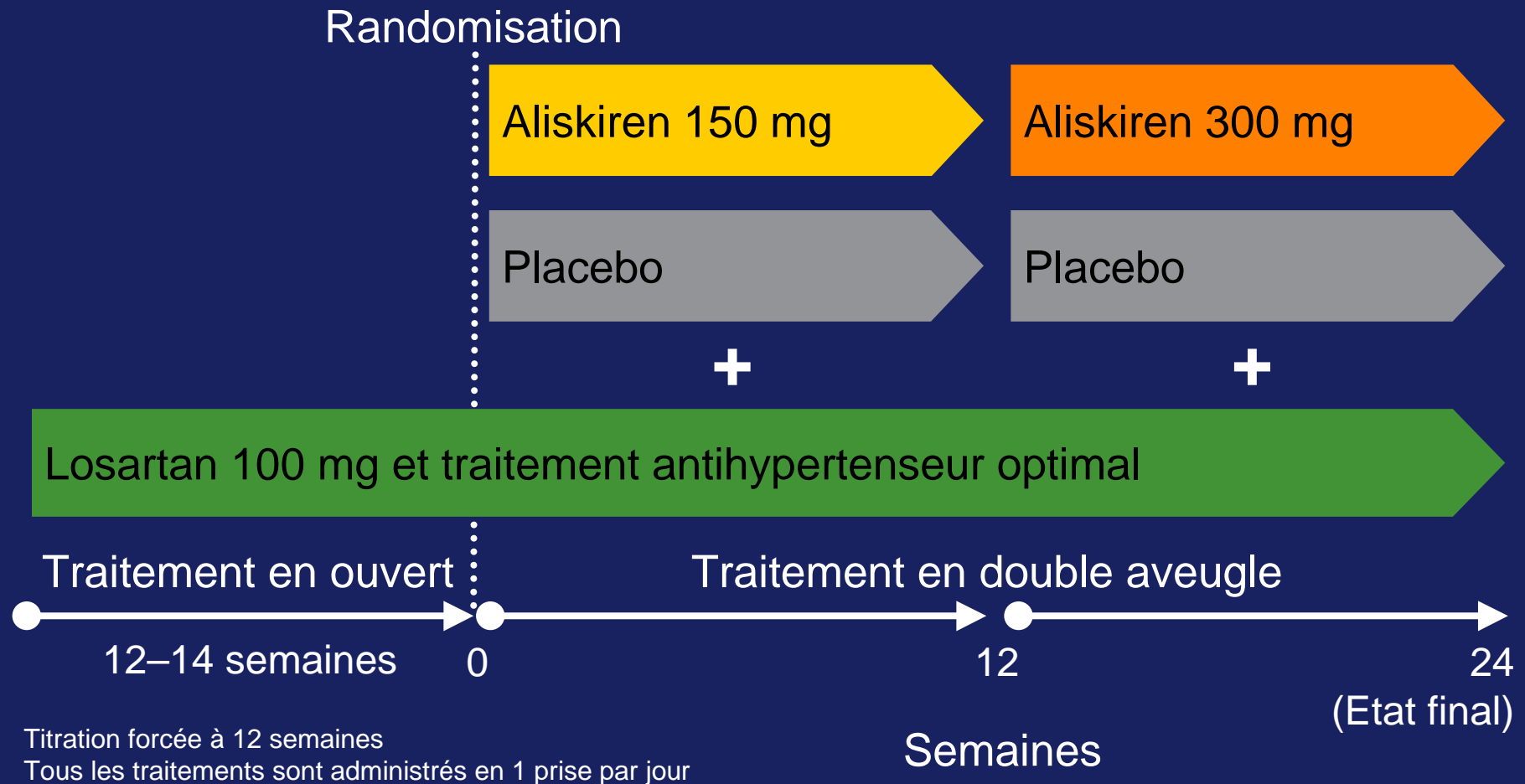
Le programme d'études cliniques ASPIRE HIGHER inclut plus de 35 000 patients et 4 études de morbi-mortalité



La protection rénale

L' étude AVOID

Avoid : étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez des patients hypertendus DT2 avec néphropathie



Objectifs de l'étude

- Objectif primaire:
 - Variation entre l'état basal et la semaine 24 (état final) du RACu dans le groupe de patients traités par aliskiren associé à 100 mg/jour de losartan et un traitement antihypertenseur optimal comparée à celle du groupe de patients traités par placebo (+ losartan 100 mg + traitement antihypertenseur optimal)
- Objectifs secondaires :
 - Proportion de patients ayant = 50% de réduction du RACu à l'état final (semaine 24)
 - Effet du traitement sur l'EUA
 - Effet du traitement sur la PA
 - Effet du traitement sur le DFG estimé
 - Tolérance et sécurité d'emploi des traitements de l'étude

Les caractéristiques des patients à l'état basal étaient similaires dans les 2 groupes de traitement

	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Age, ans	59.8 ± 9.6	61.8 ± 9.6
Sexe masculin, n (%)	206 (68.4)	221 (74.2)
Race, n (%)		
Caucasienne	259 (86.0)	261 (87.6)
Noire	24 (8.0)	26 (8.7)
Asiatique	5 (1.7)	6 (2.0)
Autre	13 (4.3)	5 (1.7)
Indice de masse corporelle, kg/m ²	33 ± 7	32 ± 6
Ancienneté connue du diabète, ans	13.2 ± 8.4	14.9 ± 8.7
Neuropathie diabétique, n (%)	55 (18.3)	49 (16.4)
Rétinopathie diabétique, n (%)	65 (21.6)	82 (27.5)

Données présentées, sauf mention contraire, en moyenne ± DS

Les valeurs biologiques à l'état basal étaient similaires dans les 2 groupes de traitement

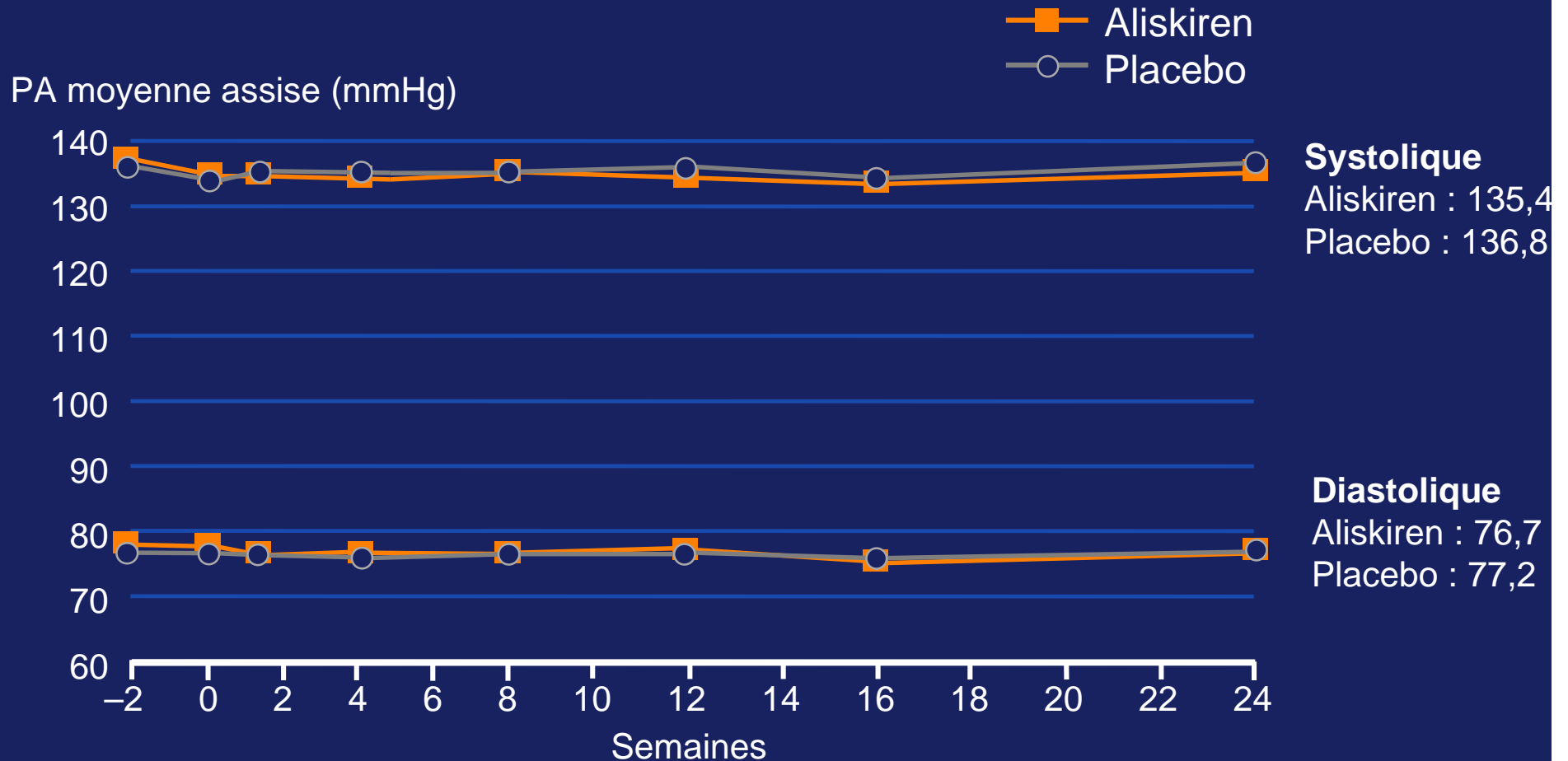
	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
PA moyenne en position assise, mmHg		
Systolique	135 ± 12	134 ± 12
Diastolique	78 ± 8	77 ± 9
RACu, mg/g	513 (463–569)	553 (502–609)
EUA, µg/min	495 (440–557)	520 (469–576)
DFG estimé, mL/min/1.73 m ²	68.5 ± 25.7	66.8 ± 24.5

Données présentées sous forme de moyenne ± DS, sauf pour le RACu et l'EUA présentés sous forme de moyennes géométriques (IC 95%)

Les valeurs de DFG ont été calculées en utilisant la formule MDRD

DFG, débit de filtration glomérulaire; RACu, ratio albumine/créatinine urinaires; EUA, taux d'excrétion urinaire d'albumine

Effet de l'aliskiren et du placebo sur la pression artérielle tout au long de l'étude



Données présentées sous forme de moyenne \pm SEM

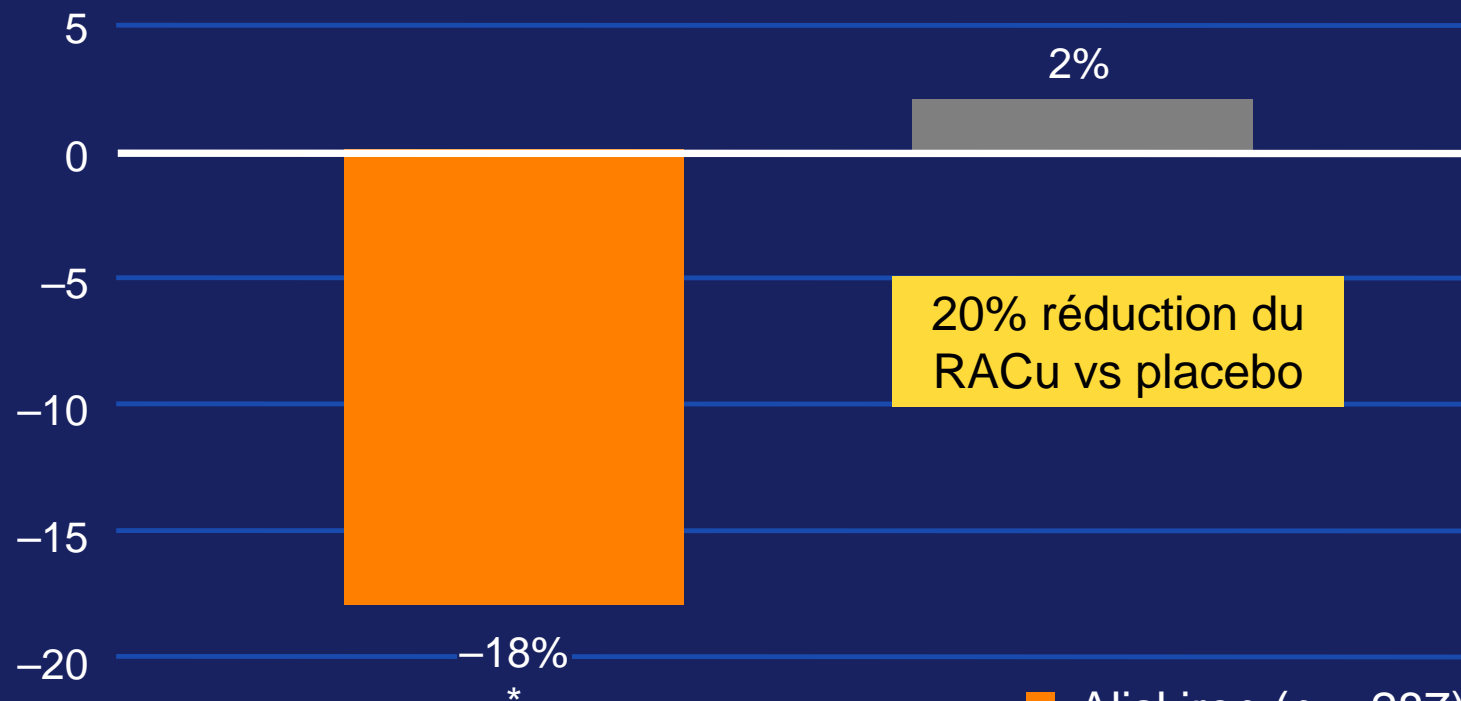
L'état basal correspondait à la valeur de la semaine 0 (Jour 1)

PA, pression artérielle

Parving H-H, et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Eng J Med June 5, 2008; 358:2433-46.

Aliskiren réduit significativement le RACu après 24 semaines de traitement par rapport à l'état basal en comparaison avec le placebo

Variation moyenne du RACu par rapport à l'état basal (%)



* $p = 0.0009$

■ Aliskiren (n = 287)
■ Placebo (n = 289)

Données présentées sous forme d'un % de variation de la moyenne géométrique
L'état basal correspond à la valeur de la semaine -2
RACu, ratio albumine/créatinine urinaires

La protection rénale

Etude AVOID: patients diabétiques de type 2 hypertendus et protéinuriques

Rasilez 150 mg puis 300 mg en supplémentation à une prise en charge optimisée de ce type de patient (traitement anti-hypertenseur optimum + 100 mg de Losartan) a montré une baisse supplémentaire du RAC urinaire de 20% par rapport à un placebo.

Ce résultat a été obtenu avec une même baisse tensionnelle dans les 2 groupes, une tolérance et un DFG conservé.

Etude ALTITUDE: Essai de morbi-mortalité qui va inclure environ 8600 diabétiques de type 2 avec atteinte rénale tous traités de manière conventionnelle (AA2 ou IEC). Les patients recevront en plus Rasilez 150 puis 300 mg ou un placebo.

Le critère primaire est composite incluant les complications cardio-vasculaires et rénales. Résultats attendus en 2012

La protection cardiaque

Les études Aloft, Atmosphère et Astronaut

ALOFT

ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment

ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment

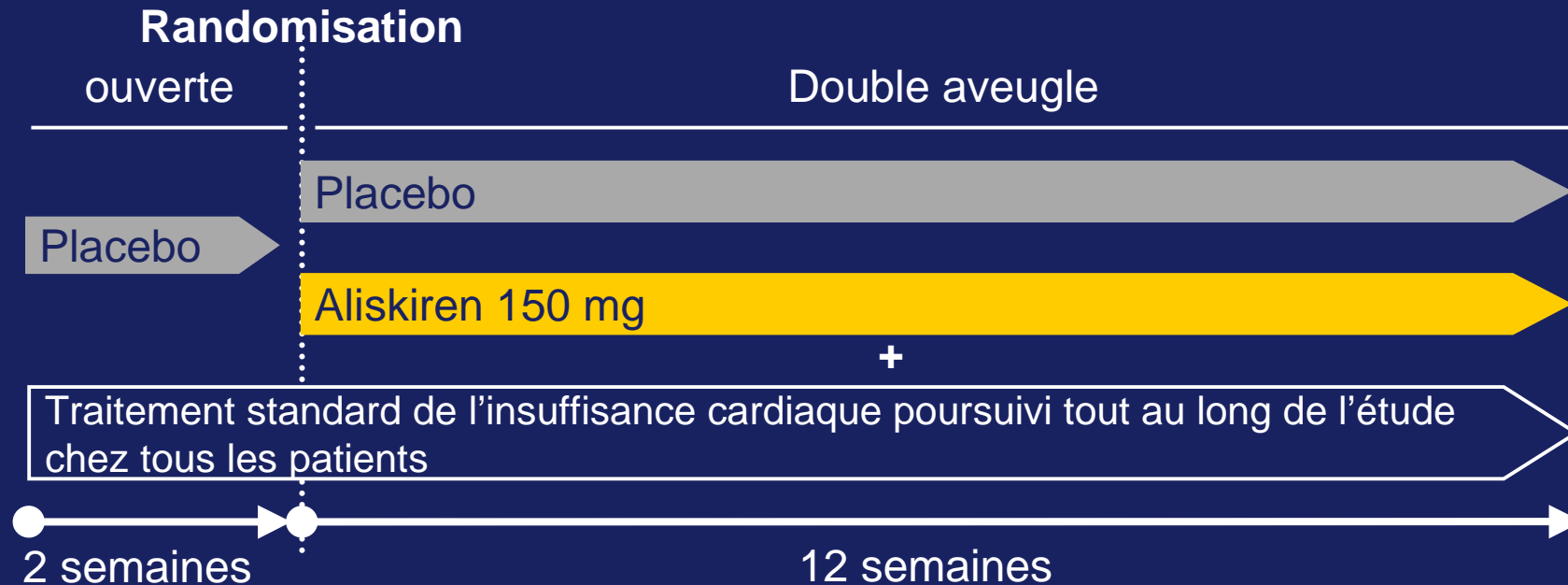
Contexte de l'étude ALOFT

- Malgré les thérapies efficaces incluant les IEC, les ARA II, les β -bloquants, et les antagonistes de l'aldostérone, la morbidité et la mortalité restent élevées et de nouveaux traitements s'avèrent nécessaires
- L'étude ALOFT a été conçue pour évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi d'aliskiren, un inhibiteur de la rénine, ajouté à un traitement standard chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque stable, avec des antécédents d'hypertension et une concentration plasmatique élevée de BNP (Peptide Natriurétique Plasmatique de type B)
- « L'efficacité » a été évaluée en mesurant la variation, de la concentration plasmatique du NT-proBNP entre l'état basal et l'état final après 3 mois de traitement

BNP et NT-pro BNP : marqueurs de sévérité de l'insuffisance cardiaque

- La production par le coeur et les concentrations sanguines de BNP et NT-pro BNP augmentent lorsque le coeur est malade ou dilaté
- Plus les concentrations sanguines de BNP et de NT-pro BNP sont élevées, plus le pronostic est défavorable
- Les réductions du BNP et du NT-pro BNP sont associées à une amélioration du pronostics des patients insuffisants cardiaques

Schéma de l'étude ALOFT



- n=302 patients avec une insuffisance cardiaque stable, des antécédents d'hypertension, et un BNP >100 pg/mL, recevant un β -bloquant et un IEC ou ARA2
- Objectif primaire : sécurité d'emploi et tolérance
- Objectif secondaire : effet d'aliskiren sur BNP, NT-proBNP, niveau d'aldostétone plasmatique et urinaire, fonction VG, signes et symptômes d'IC, PA

Caractéristiques à l'état basal

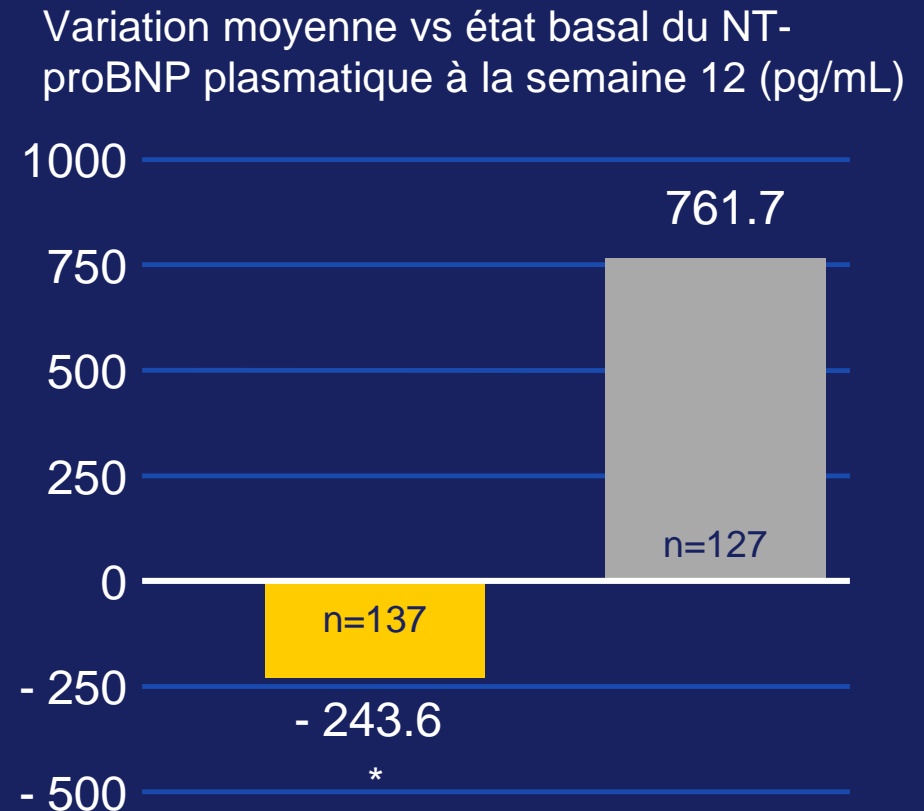
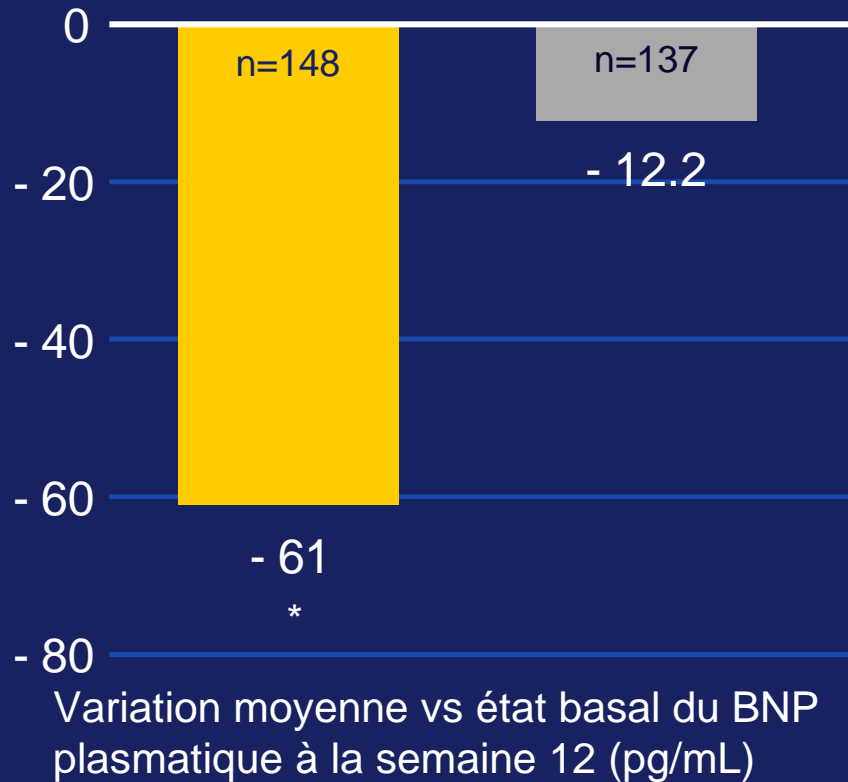
	Placebo (n=146)	Aliskiren 150 mg (n=156)
Age moyen, années (SD)	68 (10)	67 (11)
Homme, n (%)	111 (76)	125 (80)
Caucasien, n (%)	144 (99)	150 (96)
<i>Mesures physiologiques, moyenne (SD)</i>		
FEVG, %*	31.1 (5.5)	30.6 (5.5)
DFG estimé, mL/min/1.73m ²	67.8 (19.1)	70.0 (21.3)
IMC, kg/m ²	27.3 (4.8)	27.8 (4.8)
PAS assise, mmHg	128 (16.4)	130 (18.3)
PAD assise, mmHg	76.4 (8.4)	78.1 (10.4)
Fréquence cardiaque assise, battements/minute	70 (11.3)	70 (12.1)

* tel que mesuré par le laboratoire central d'échocardiographie

ALOFT: Caractéristiques à l'état basal et traitements de l'IC concomitants

		Aliskiren n=156	Placebo n=146
Caractéristiques cliniques			
FEVG, n (%)	=40%	125 (80)	113 (77)
	>40%	31 (20)	33 (23)
Classe NYHA II, n (%)		98 (63)	87 (60)
Classe NYHA III, n (%)		56 (36)	58 (40)
Traitements concomitants pour l'IC stable			
ARA2, %		16	14
IEC, %		83	84
β-bloquants, %		94	95
Antagonistes de l'aldostérone, %		33	34

Aliskiren réduit significativement le BNP et le NT-proBNP en comparaison au placebo chez des patients IC

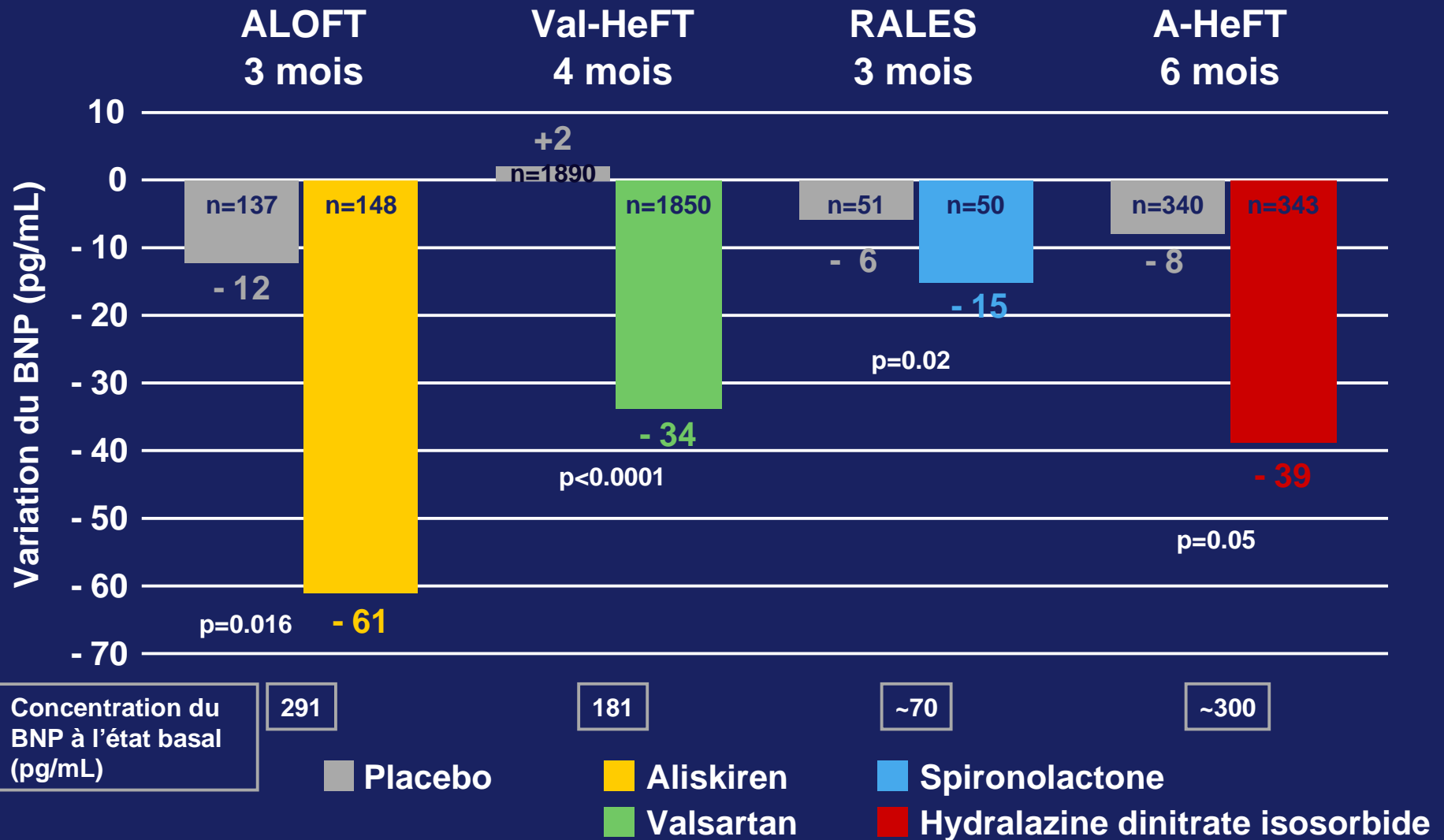


Traitement standard de l'IC

- + aliskiren 150 mg
- + placebo

*p<0.05 vs placebo

Perspective



ALOFT

En bref

- Chez des patients recevant un traitement standard de l'insuffisance cardiaque:
 - Aliskiren a un profil de tolérance comparable à celui du placebo
 - Aliskiren réduit significativement les taux de BNP et de NT-proBNP vs placebo
 - Aliskiren réduit l'aldostérone urinaire vs placebo
 - Aliskiren réduit significativement l'activité rénine plasmatique vs placebo

La protection cardiaque

Etude ALOFT: Des patients insuffisants cardiaques stables ont reçu Rasilez 150 mg ou un placebo en plus du traitement standard (IEC ou AA2) pendant 3 mois.

L'objectif primaire de bonne tolérance et de sécurité d'emploi a été confirmé et le critère secondaire d'évolution des taux de BNP et NT-proBNP a montré des diminutions très significatives.

Etude ATMOSPHERE: Etude de morbi-mortalité. 6600 patients insuffisants cardiaques FEVG<35%

Rasilez sera testé versus IEC et association des deux. Résultats attendus 2013

Etude ASTRONAUT: Morbi-mortalité. 1800 patients insuffisants cardiaques avec un BNP>400 mg.

Rasilez sera testé versus placebo. Résultats attendus 2011

Etudes de morbi-mortalité avec aliskiren : programme *Aspire Higher*[®]


2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015




ALTITUDE : 8 600 diabétiques de type 2 avec néphropathie,
aliskiren vs placebo + traitement conventionnel



ATMOSPHERE : 6 600 Insuffisants cardiaques
à FEVG<35%, aliskiren vs IEC vs association



ASTRONAUT : 1800 patients
insuffisants cardiaques et
BNP>400mg, aliskiren vs placebo



APPOLO : 12 500 patients âgés avec PAS
entre 130 et 159 mmHg, aliskiren vs placebo

