

Estudios clínicos con Aliskiren

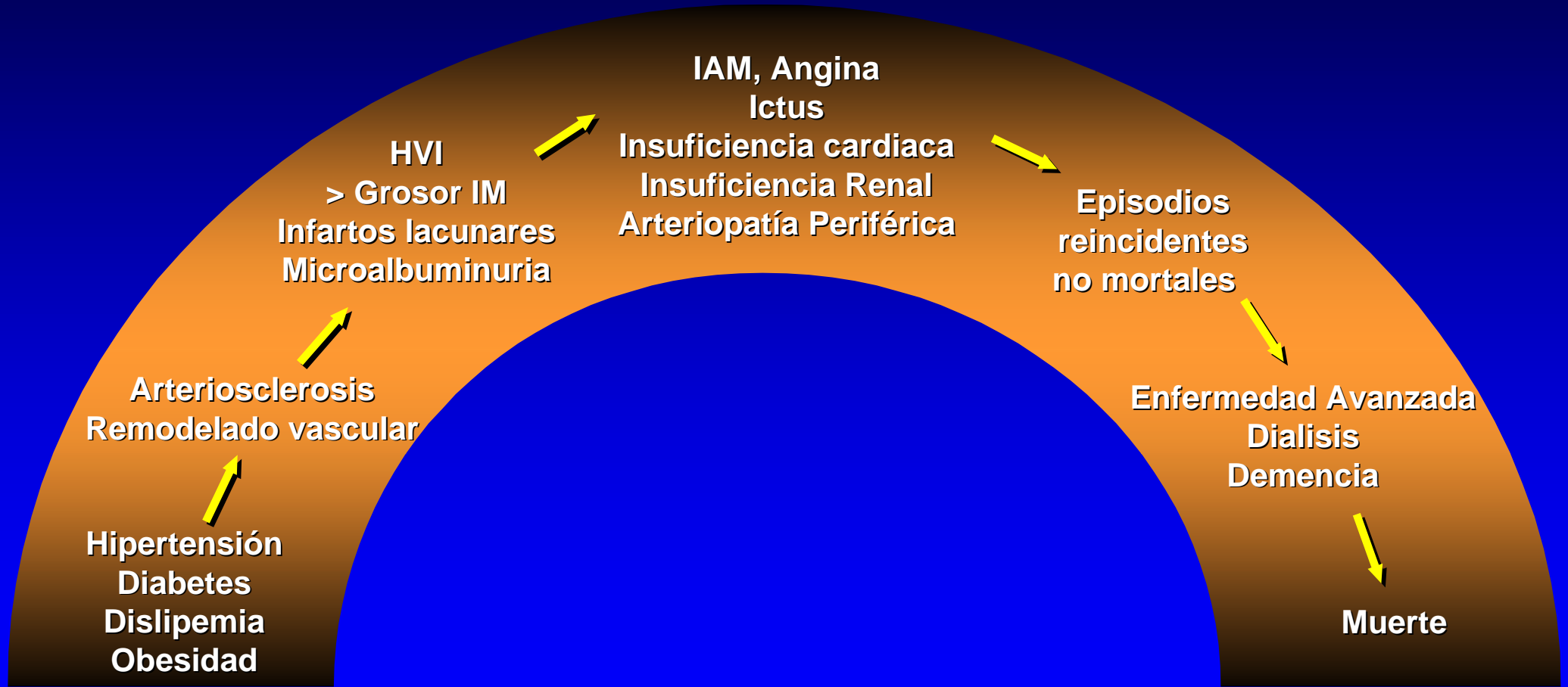
Mariano de la Figuera

CAP La Mina. San Adrián del Besós. Barcelona

Mensajes principales

- **Aliskiren es eficaz en Monoterapia**
- **La eficacia es dosis-dependiente (hasta 600 mg/día)**
- **Aliskiren es tan eficaz (o incluso más) que:**
 - HCTZ
 - IECA (Ramipril)
 - BCC (Amlodipino)
 - ARAII (Irbesartan)
- **Aliskiren es eficaz en terapia combinada**
 - HCTZ
 - Ramipril
 - Amlodipino
 - Valsartán
- **La tolerabilidad es similar a placebo**
 - Reduce la incidencia de EA relacionados con IECA (tos) y BCC (edemas)

Fisiopatología del Riesgo Vascular e intervenciones preventivas



Estudios en Hipertensión Arterial

- **Variables primarias**
 - Medida clínica de PA
 - MAPA
- **Variables secundarias**
 - PAS/PAD
 - Tasa de respuesta
 - Tasa de control
 - Actividad de Renina Plasmática
 - Concentración de renina

Estudios en Hipertensión Arterial

• Criterios de inclusión

- Ambos sexos ≥ 18 años
- HTA esencial Grado 1-2 (PAD ≥ 95 y < 110 mmHg)

• Criterios de exclusión

- PAD ≥ 110 y/o PAS ≥ 180 mmHg
- HTA secundaria
- Diabetes con HbA_{1c} $> 9\%$
- Historia cardiológica actual (e.g. IC, angor)
- Historia de IAM, revasc. en los 12 meses previos.
- Historia de Ictus, AIT en los 12 meses previos.

Estudios en Hipertensión Arterial

Resultados

- **Eficacia en monoterapia vs placebo**
- **Control de PA en 24-horas**
- **Eficacia**
 - vs otros fármacs
 - Terapia combinada
- **Eficacia a largo plazo**
- **Persistencia del efecto**
- **Seguridad**
- **Efectos sobre los componentes del SRA**

Estudios en Hipertensión Arterial

Resultados

- Eficacia en monoterapia vs placebo
- Control de PA en 24-horas

Eficacia

vs otros fármacs

Terapia combinada

Eficacia a largo plazo

Persistencia del efecto

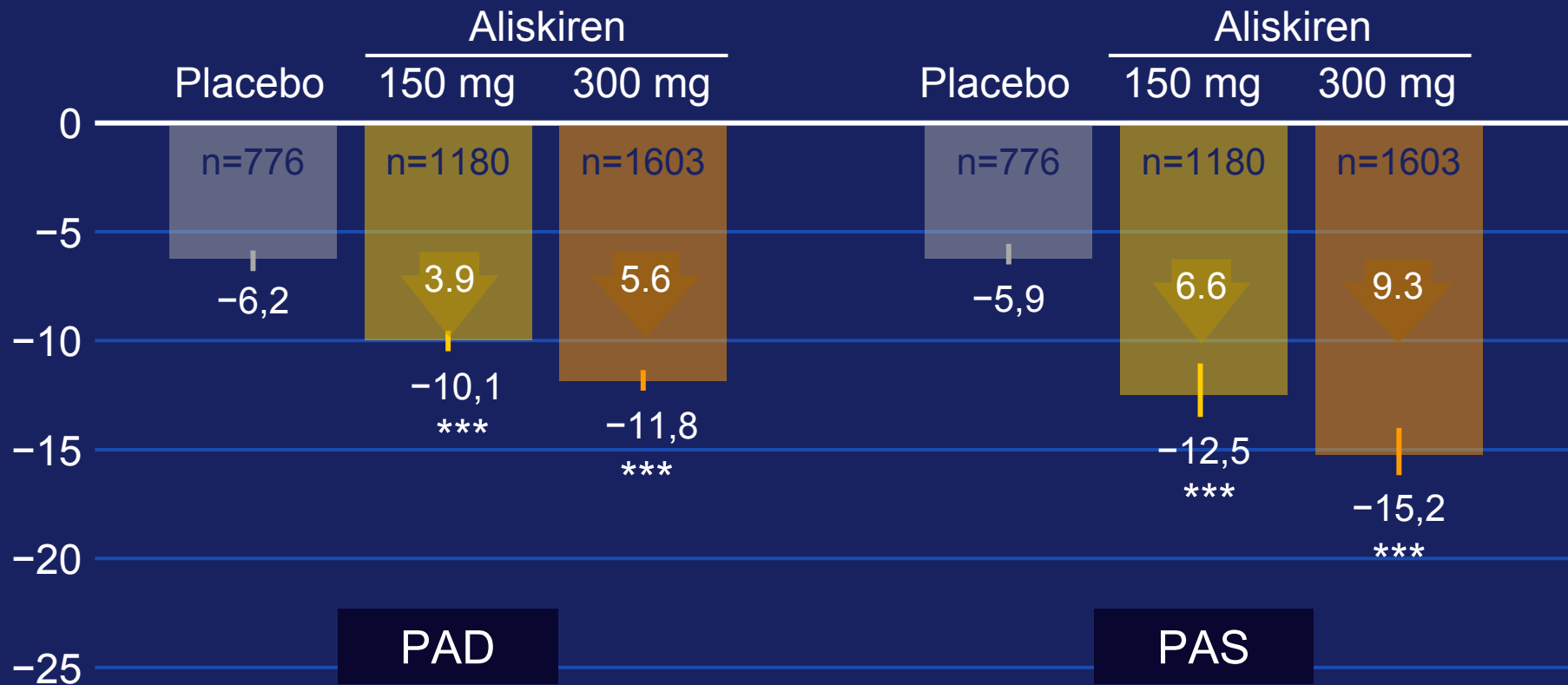
Seguridad

Efectos sobre los componentes del SRA

Aliskiren

“El valor se le supone; pero hay que demostrarlo”

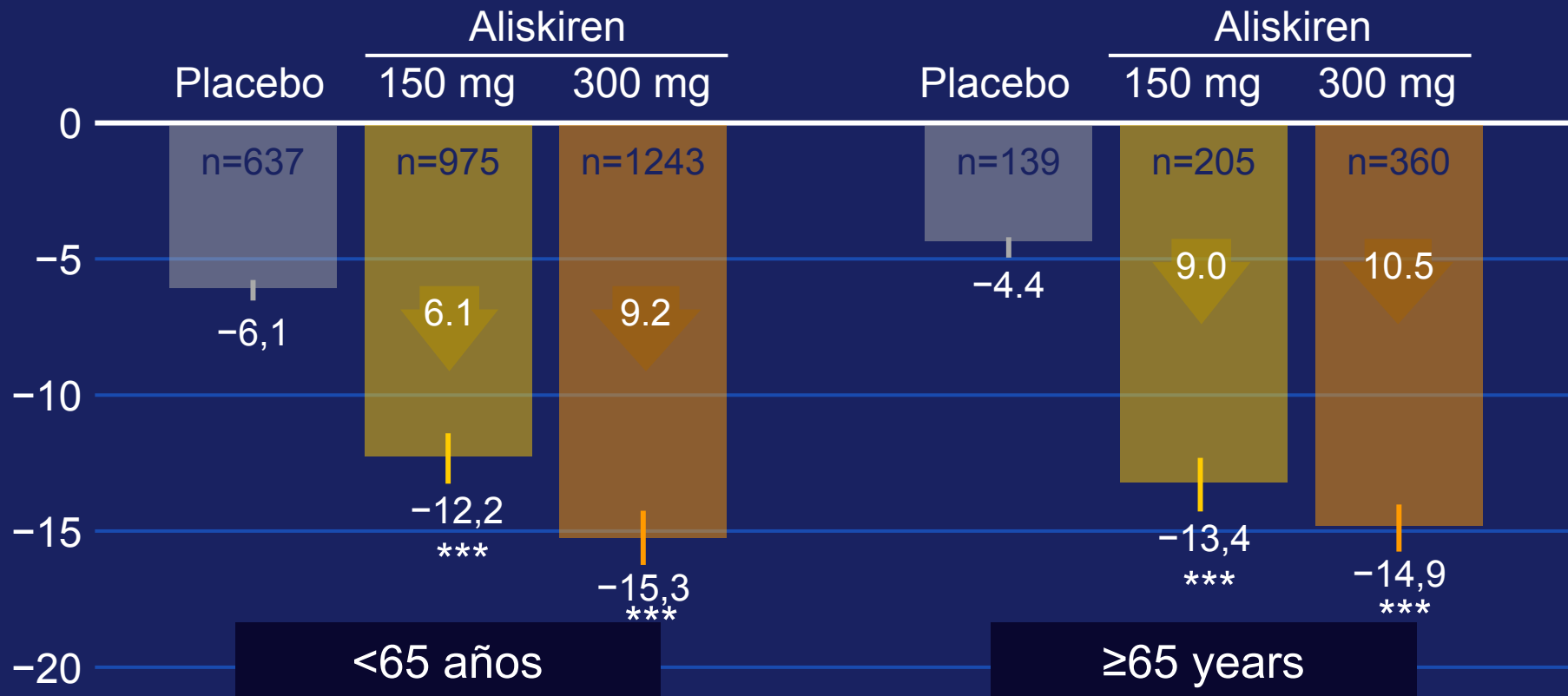
Efecto antihipertensivo de aliskiren en >3.500 pacientes



Cambios medios de PA desde cifras basales (mmHg)

***p<0,0001 vs placebo

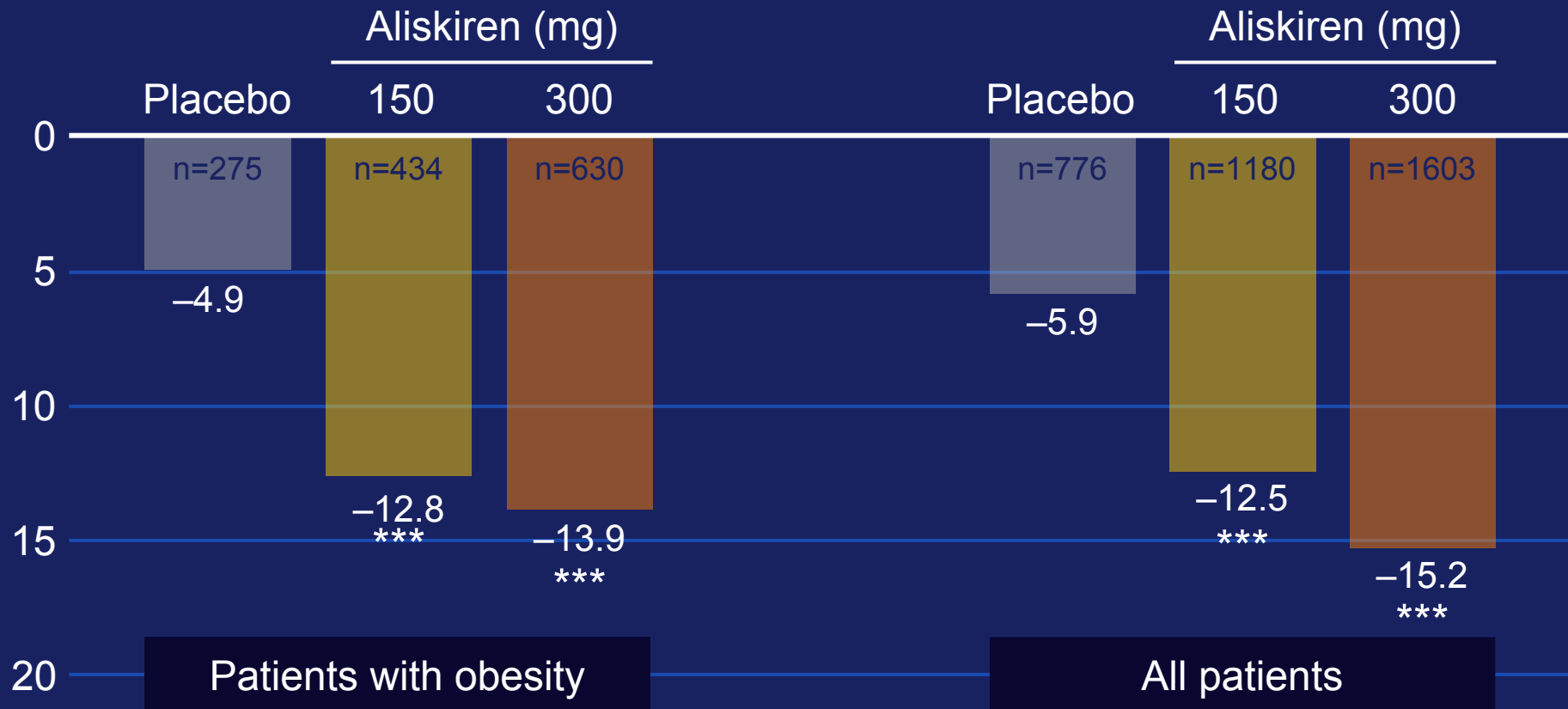
Aliskiren reduce la PAS de manera eficaz tanto en “jóvenes” como en ancianos



Cambios medios de PAS desde cifras basales (mmHg)

***p<0,0001 vs placebo

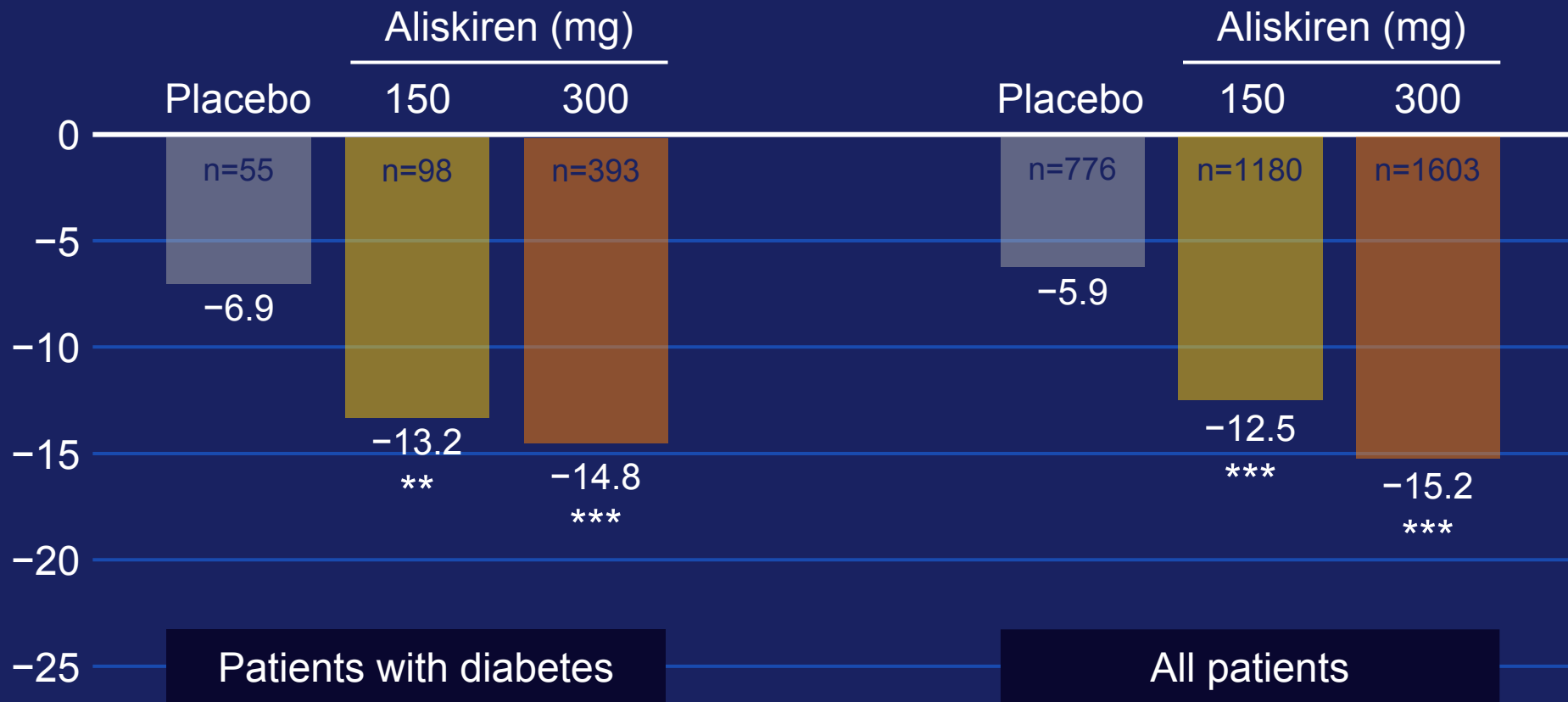
Aliskiren provides effective SBP-lowering in patients with obesity: pooled analysis



Mean change from baseline in mean sitting SBP after 8–12 weeks (mmHg)

***p<0.001 vs placebo

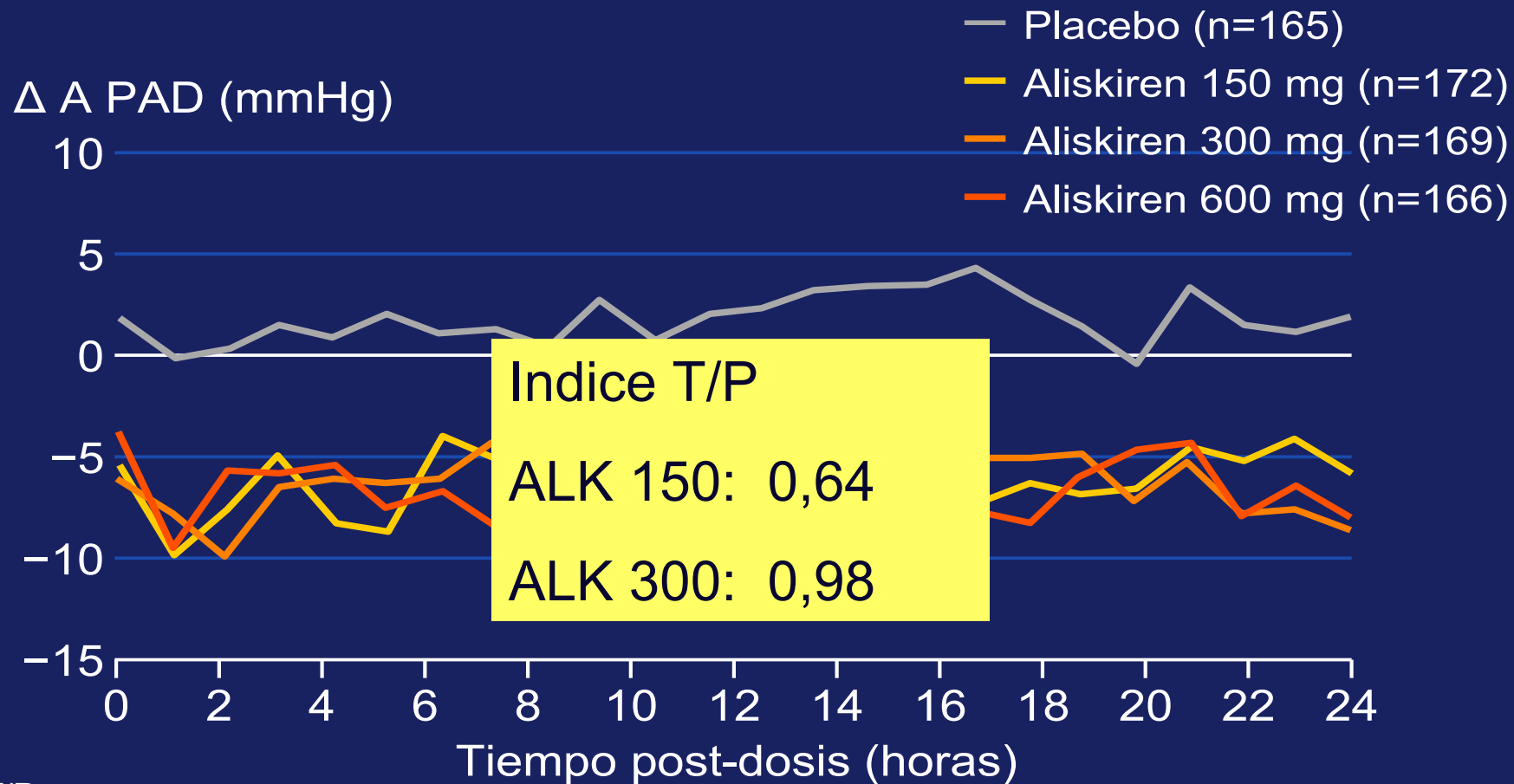
Aliskiren provides effective SBP-lowering in patients with diabetes: pooled analysis



Mean change from baseline in mean sitting SBP after 8–12 weeks (mmHg)

p<0.01; *p<0.001 vs placebo

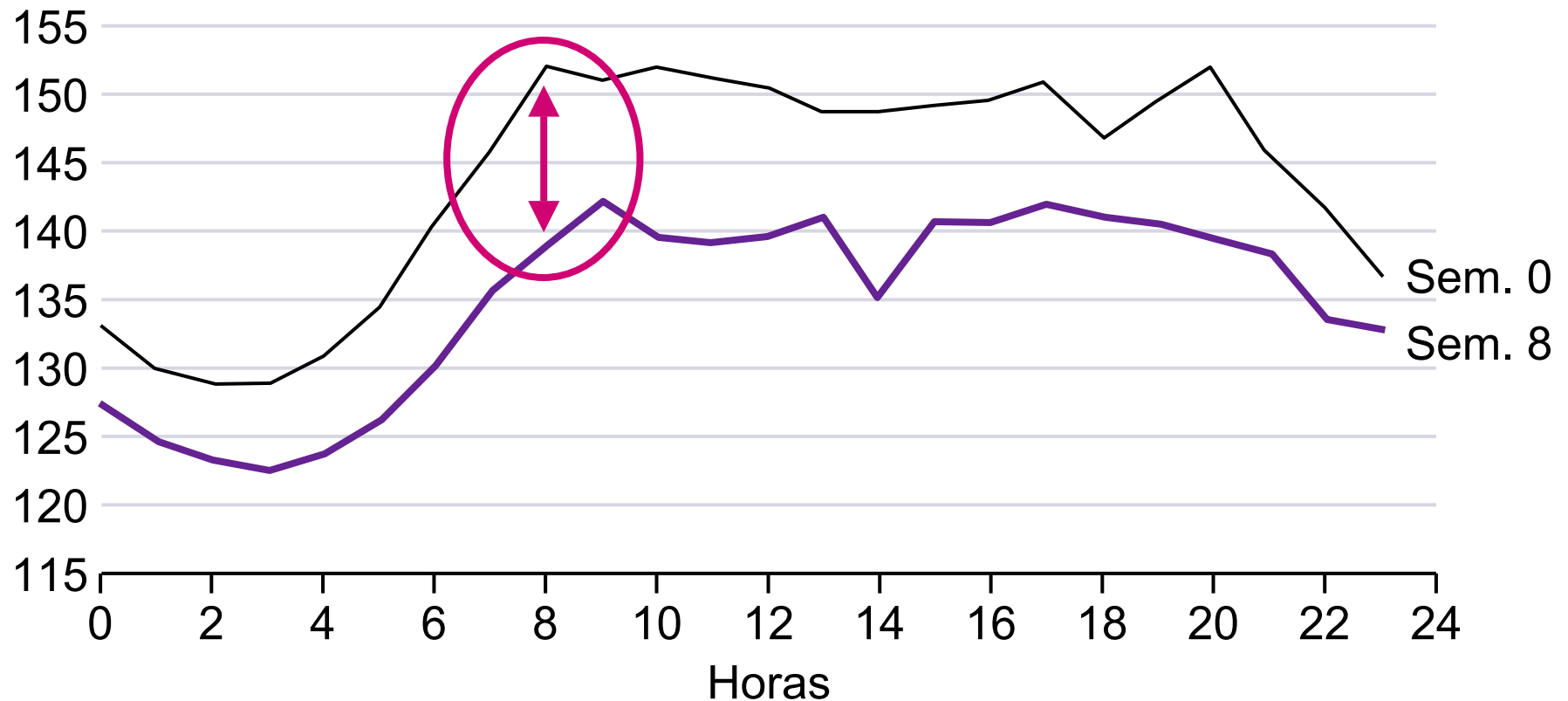
Efecto antihipertensivo de aliskiren medido con MAPA



| Indice T/P | |
|------------------|------|
| Aliskiren 150 mg | 0,64 |
| Aliskiren 300 mg | 0,98 |
| Aliskiren 600 mg | 0,86 |

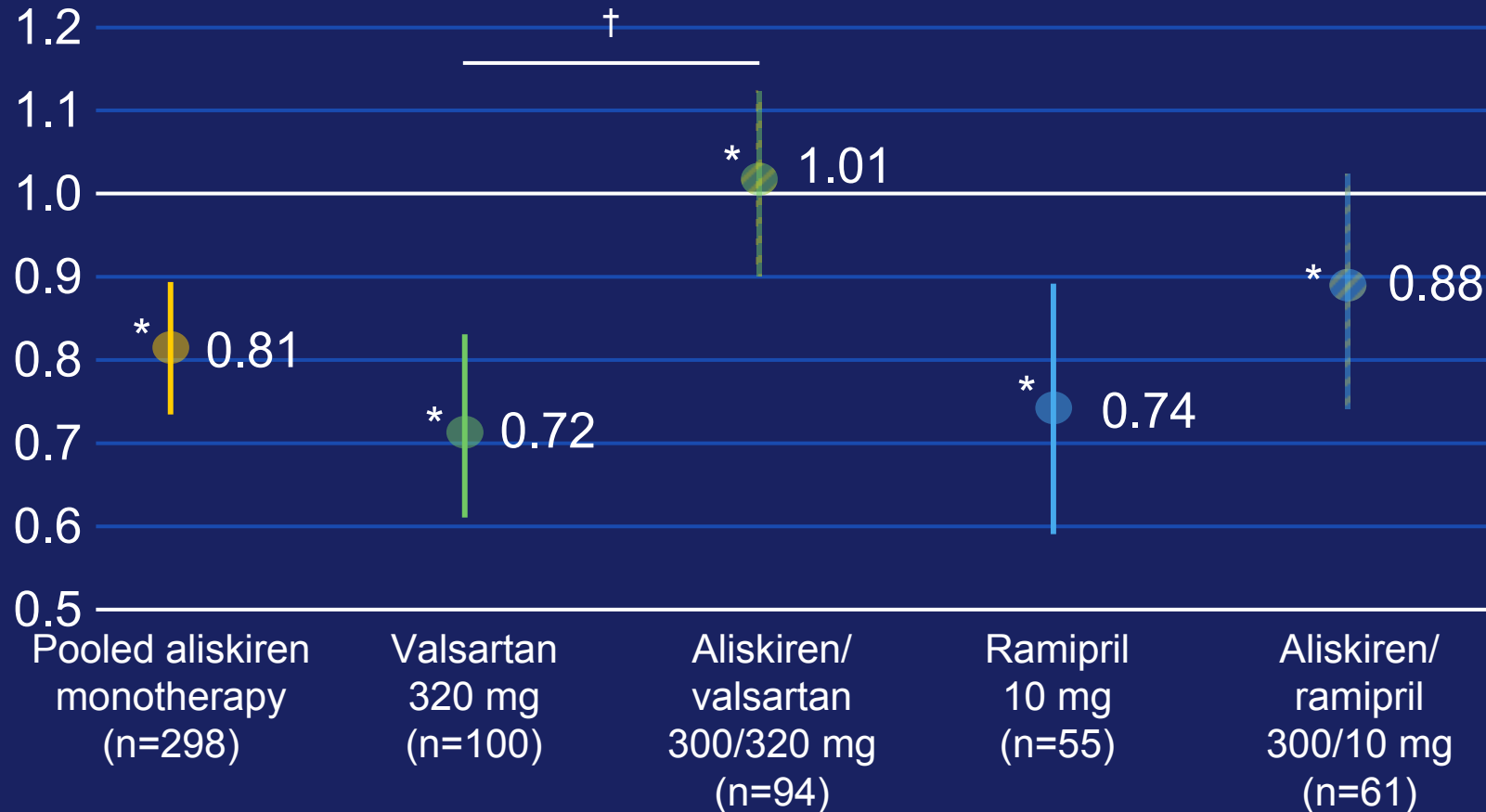
Aliskiren produce una reducción marcada de la PA durante el aumento matinal

PAS ambulatoria media (mmHg)



Aliskiren provides smooth 24-hour BP control

Smoothness index (SI)

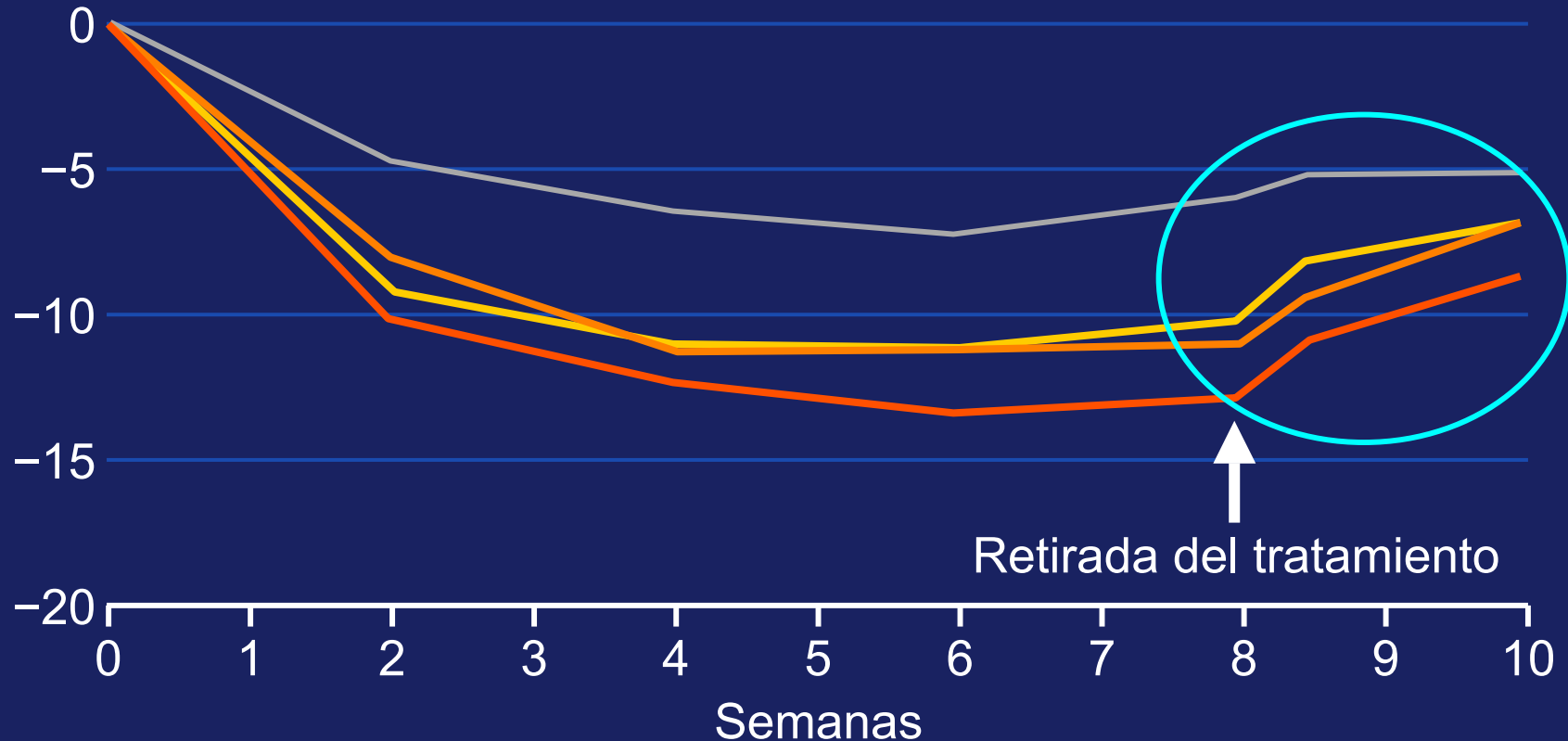


*p<0.0001 vs placebo; †p=0.019 vs valsartan 320 mg
Data presented as mean ± standard error of the mean

Ruilope LM, *et al.* European Society Cardiology 2007.

Aliskiren: persistencia del efecto antihipertensivo tras la suspensión del tratamiento

Cambios medios de PAD (mmHg)



— Aliskiren 300 mg (n=166)

— Placebo (n=163)

— Aliskiren 600 mg (n=166)

— Aliskiren 150 mg (n=167)

Estudios en Hipertensión Arterial

Resultados

Eficacia en monoterapia vs placebo

Control de PA en 24-horas

- **Eficacia**

- vs otros fármacos

- Terapia combinada

Eficacia a largo plazo

Persistencia del efecto

Seguridad

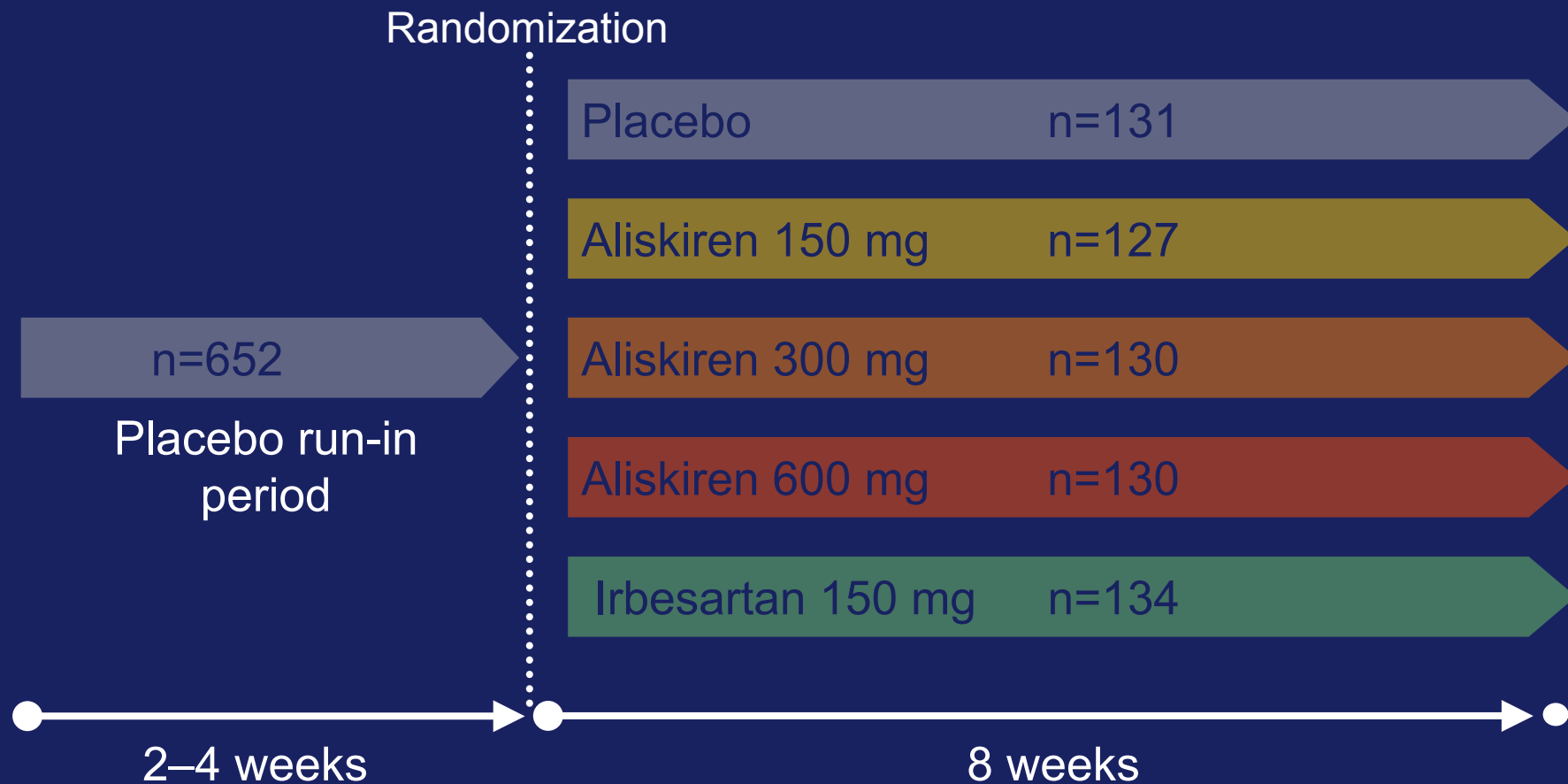
Efectos sobre los componentes del SRA

Aliskiren

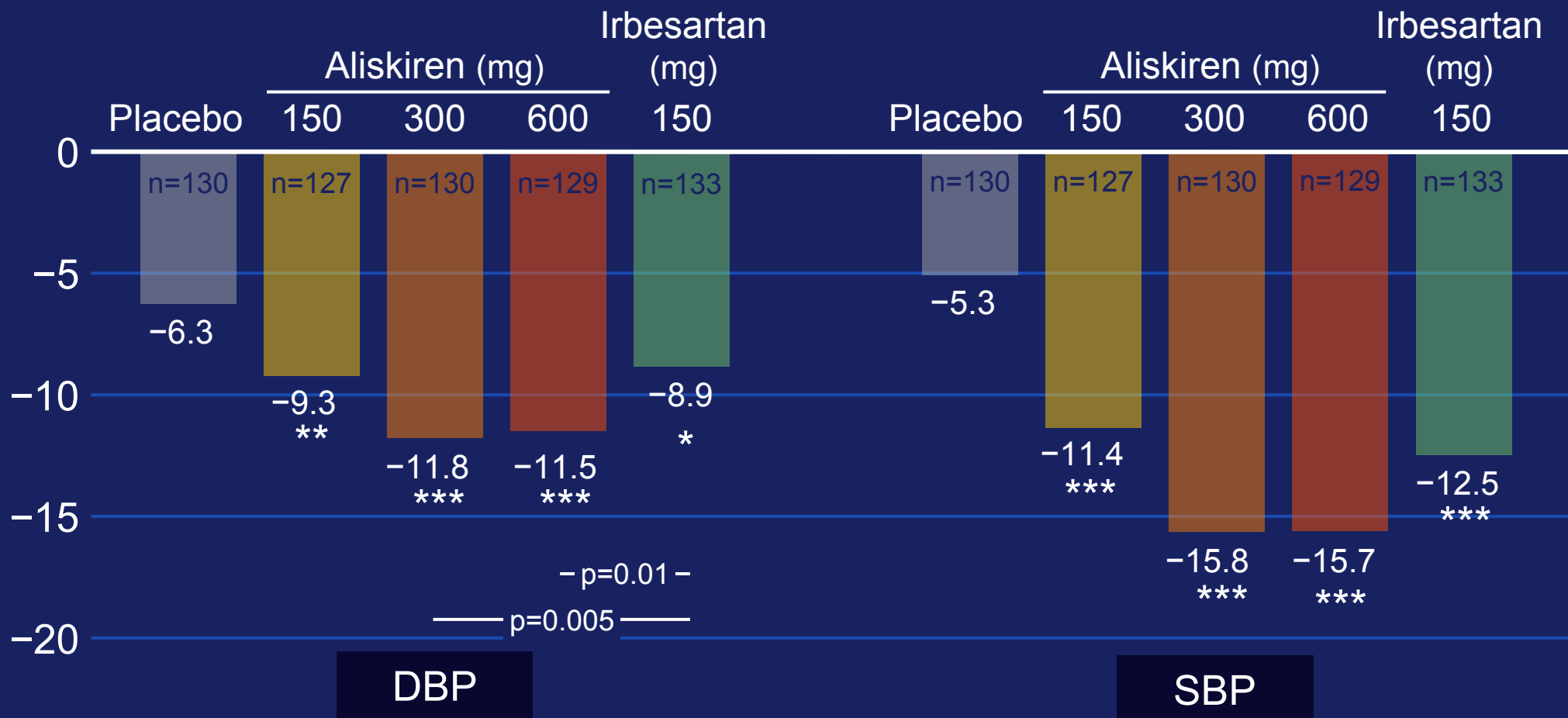
“Buen competidor individual y,..
sabe hacer equipo”

Aliskiren dose response

Study design



Aliskiren monotherapy provides dose-dependent reductions in DBP and SBP

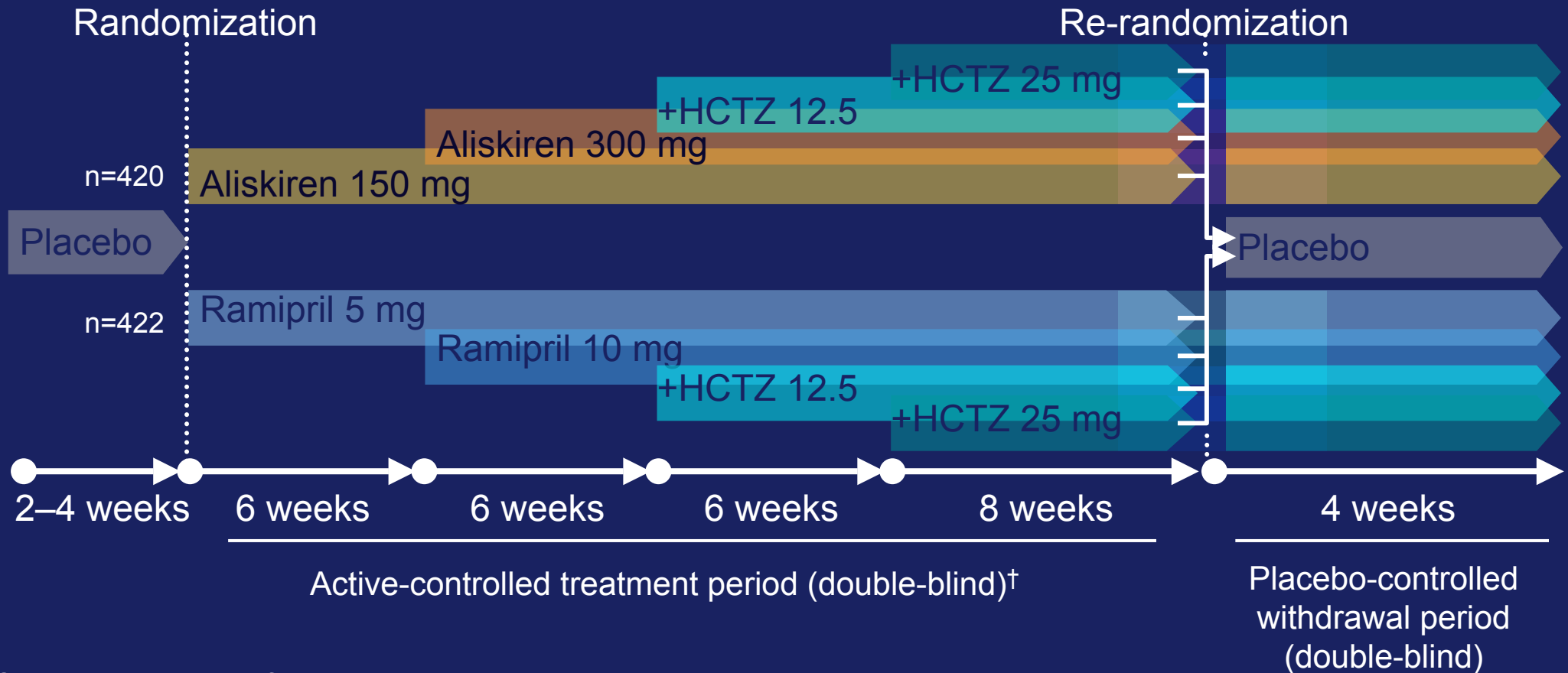


Mean change from baseline in mean sitting BP (mmHg)

*p<0.02 vs placebo; **p<0.005; ***p<0.0005 vs placebo

Aliskiren compared with ramipril

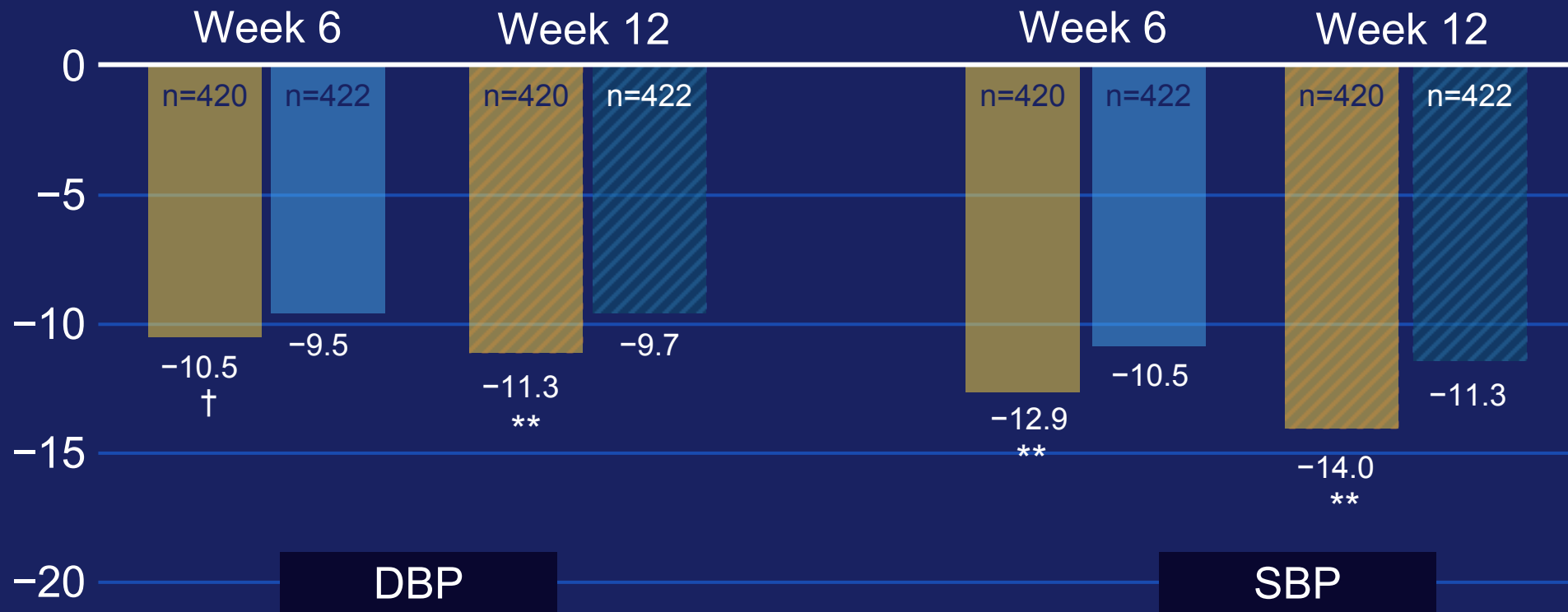
Study design



†Optional up-titration of aliskiren or ramipril, with optional addition HCTZ 12.5 mg and up-titration of HCTZ, was performed in a sequential order for patients not achieving a BP of <140/90 mmHg. All treatments administered once daily.

Andersen K, J Am Coll Cardiol 2007
Keefe *et al.* J Am Coll Cardiol 2007

Aliskiren monotherapy provides superior BP lowering compared with ramipril monotherapy



Mean change from baseline in mean sitting BP (mmHg)

Aliskiren 150 mg

Ramipril 5 mg

Aliskiren 150 or 300 mg

Ramipril 5 or 10 mg

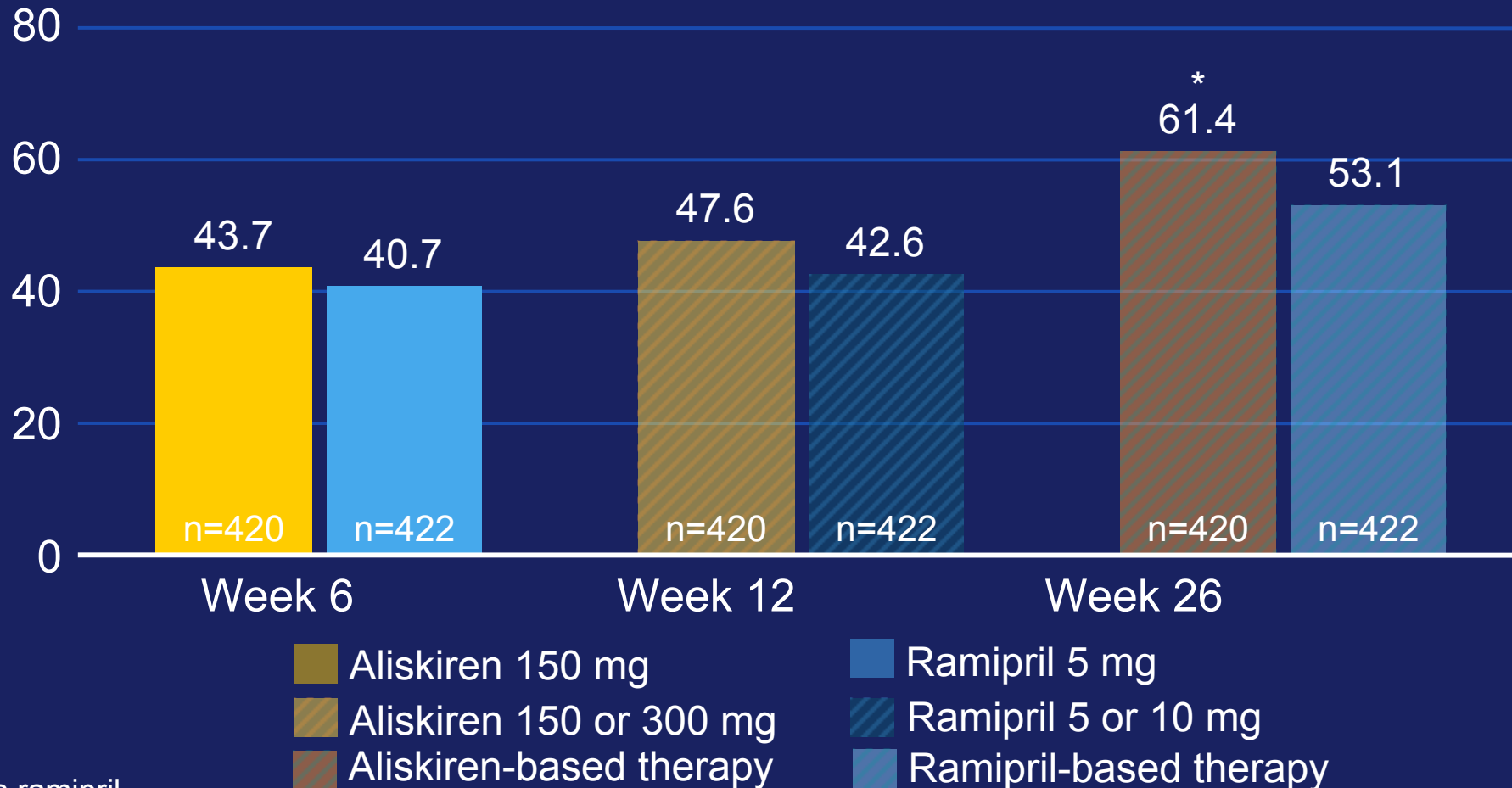
**p<0.01 vs ramipril

†p<0.0001 (non-inferiority) vs ramipril

n values represent number of patients randomized to each group

Aliskiren-based therapy improves BP control rates compared with ramipril-based therapy

Proportion of patients achieving BP control (%)

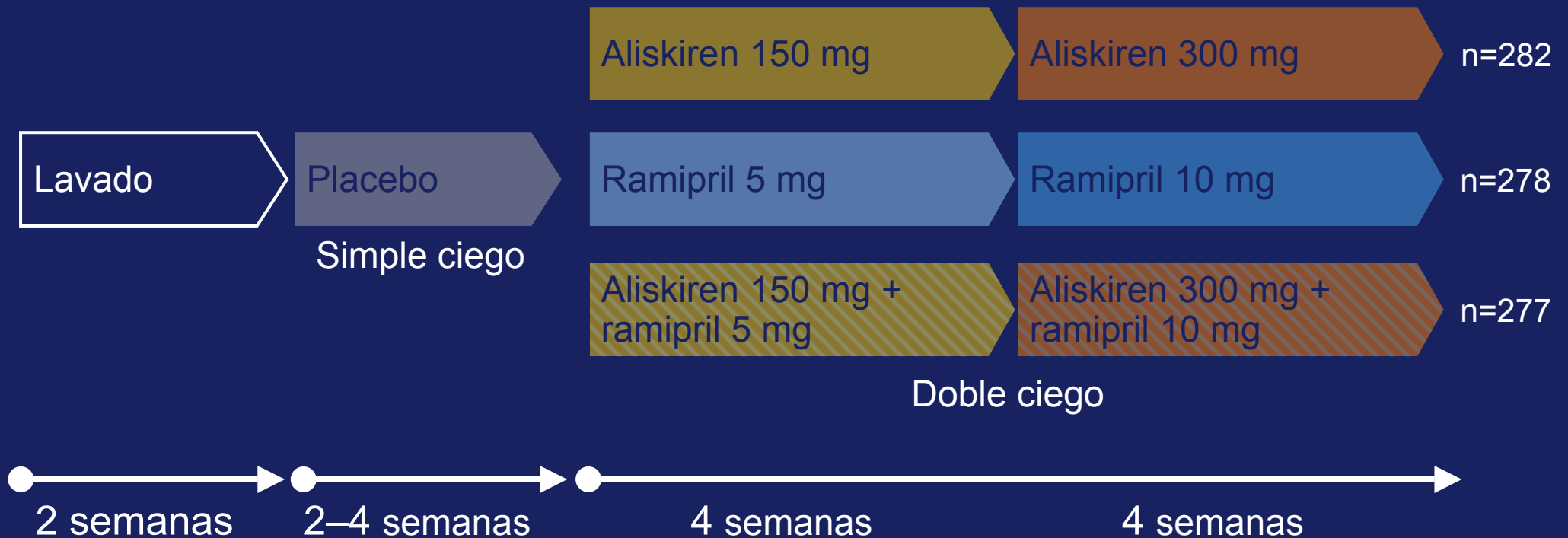


*p<0.05 vs ramipril

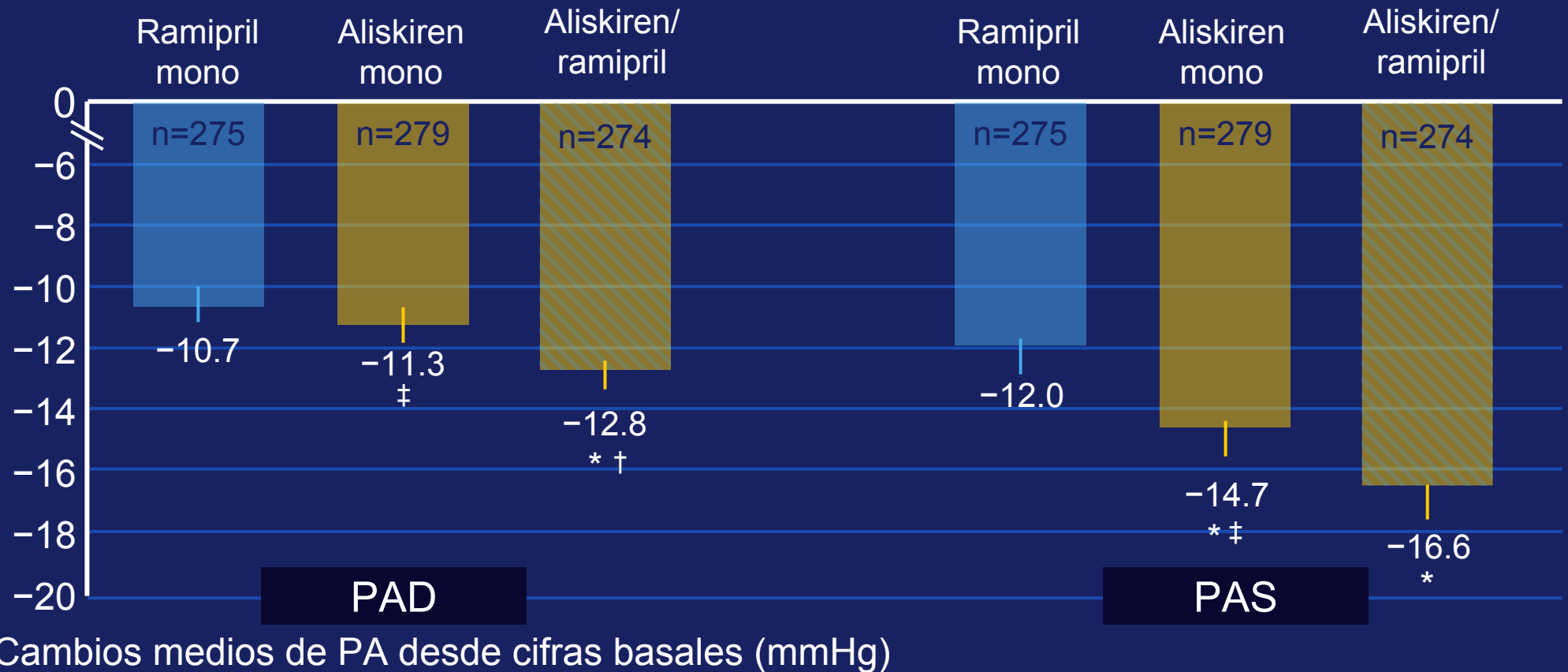
BP control defined as BP <140/90 mmHg

n values represent number of patients randomized to each group

Aliskiren vs ramipril y terapia cominada en hipertensos con DM2



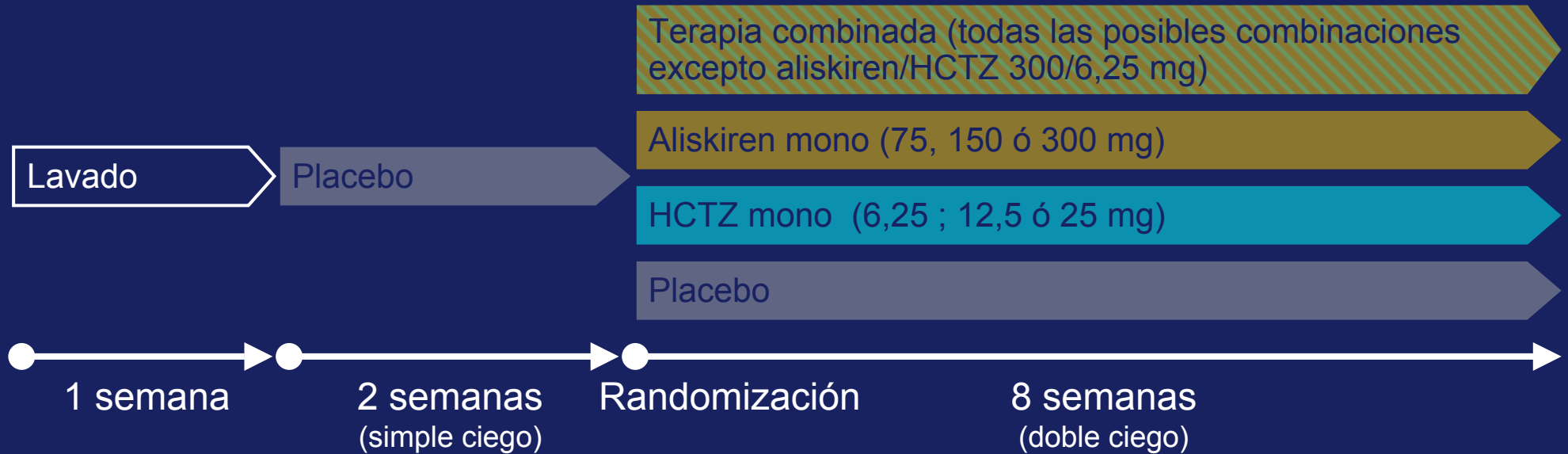
Aliskiren vs ramipril y terapia cominada en hipertensos con DM2



*p<0.05 vs ramipril/mono †p<0.05 vs aliskiren/mono
‡p<0.05 no-inferioridad de aliskiren/mono vs ramipril/mono

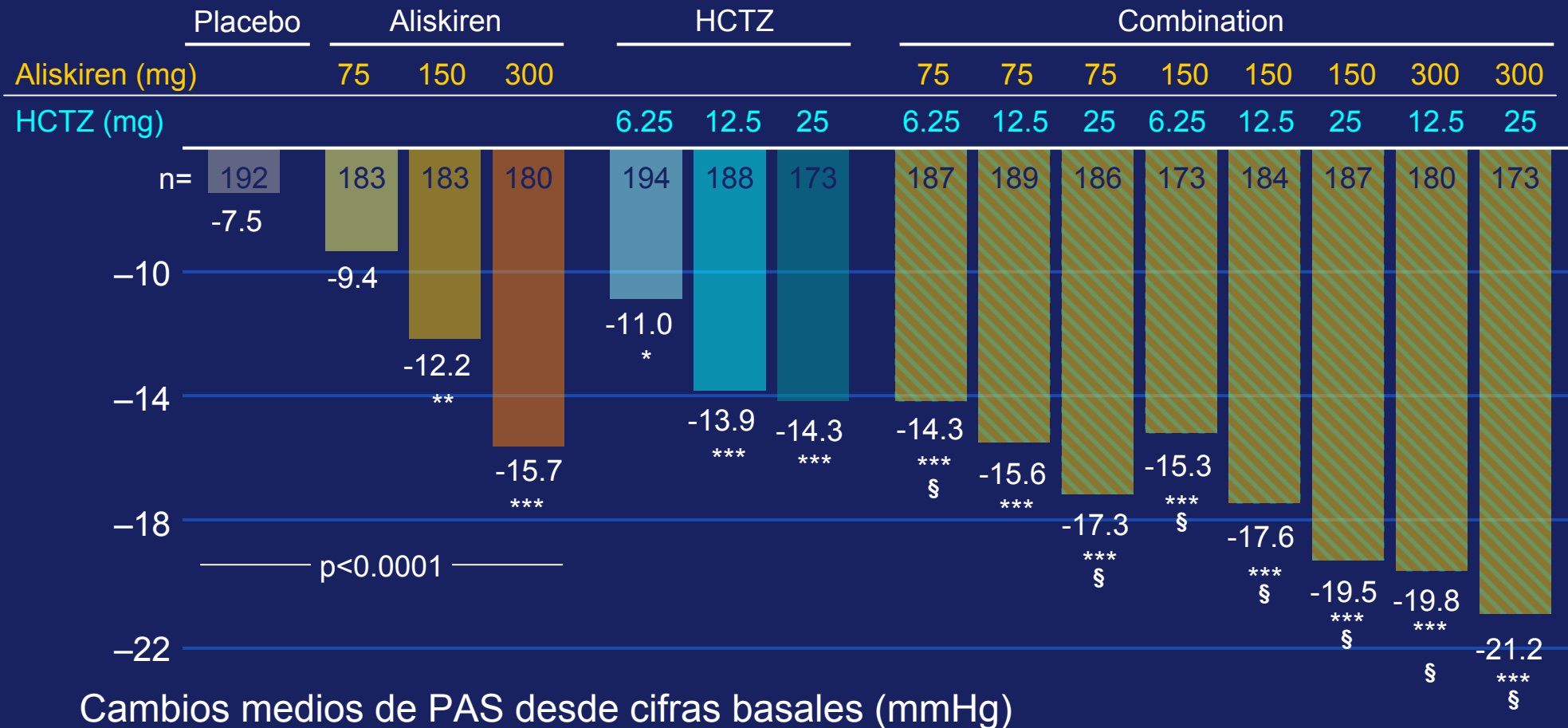
Combinación Aliskiren + HCTZ

Diseño factorial



| | Placebo | Aliskiren 75 mg | Aliskiren 150 mg | Aliskiren 300 mg |
|--------------|---------|-----------------|------------------|------------------|
| Placebo | n=195 | n=195 | n=185 | n=183 |
| HCTZ 6.25 mg | n=194 | n=188 | n=176 | – |
| HCTZ 12.5 mg | n=188 | n=193 | n=186 | n=181 |
| HCTZ 25 mg | n=176 | n=186 | n=188 | n=173 |

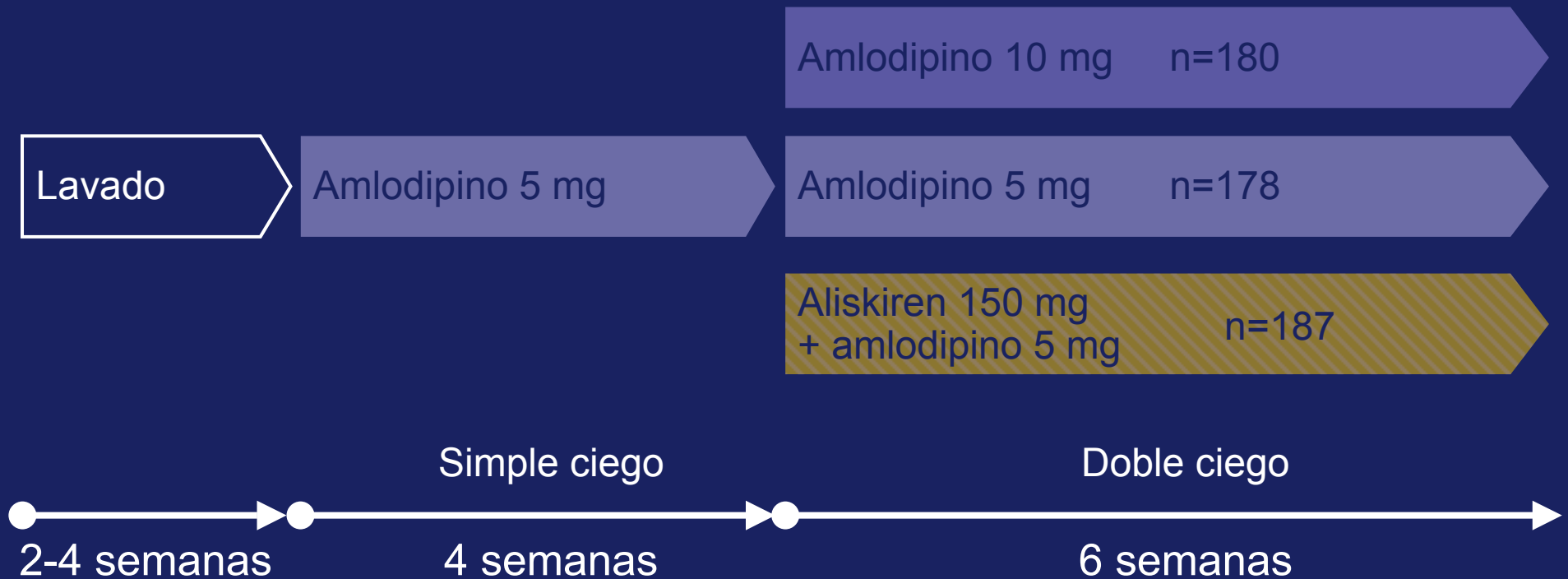
Efecto de la combinación Aliskiren + HCTZ sobre la PAS



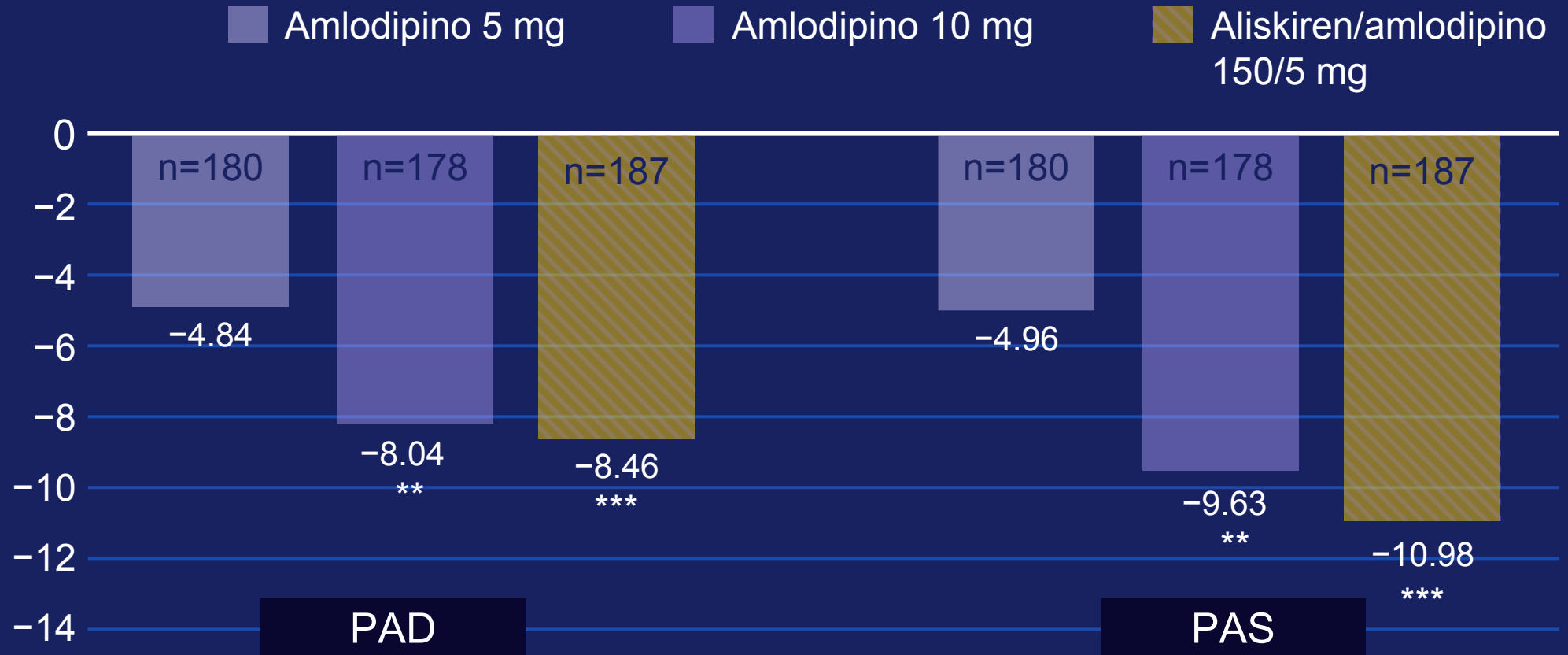
Comparación por pares: *p<0.05; **p<0.001; ***p≤0.0001 vs placebo; §p<0.05 vs cada componente en monoterapia

Aliskiren en pacientes no respondedores a amlodipino

Diseño



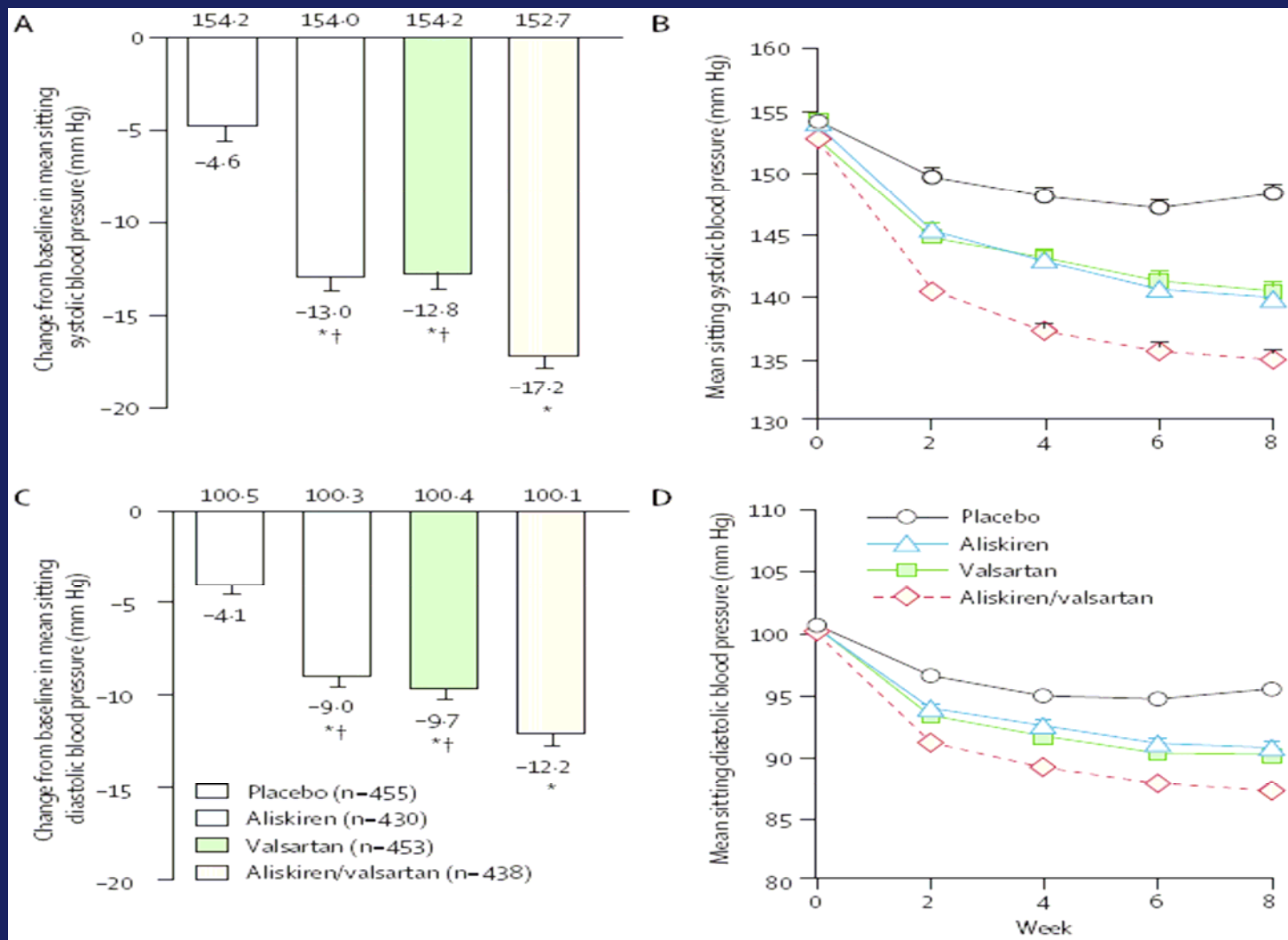
Aliskiren + Amlodipino mejora el control de la PA



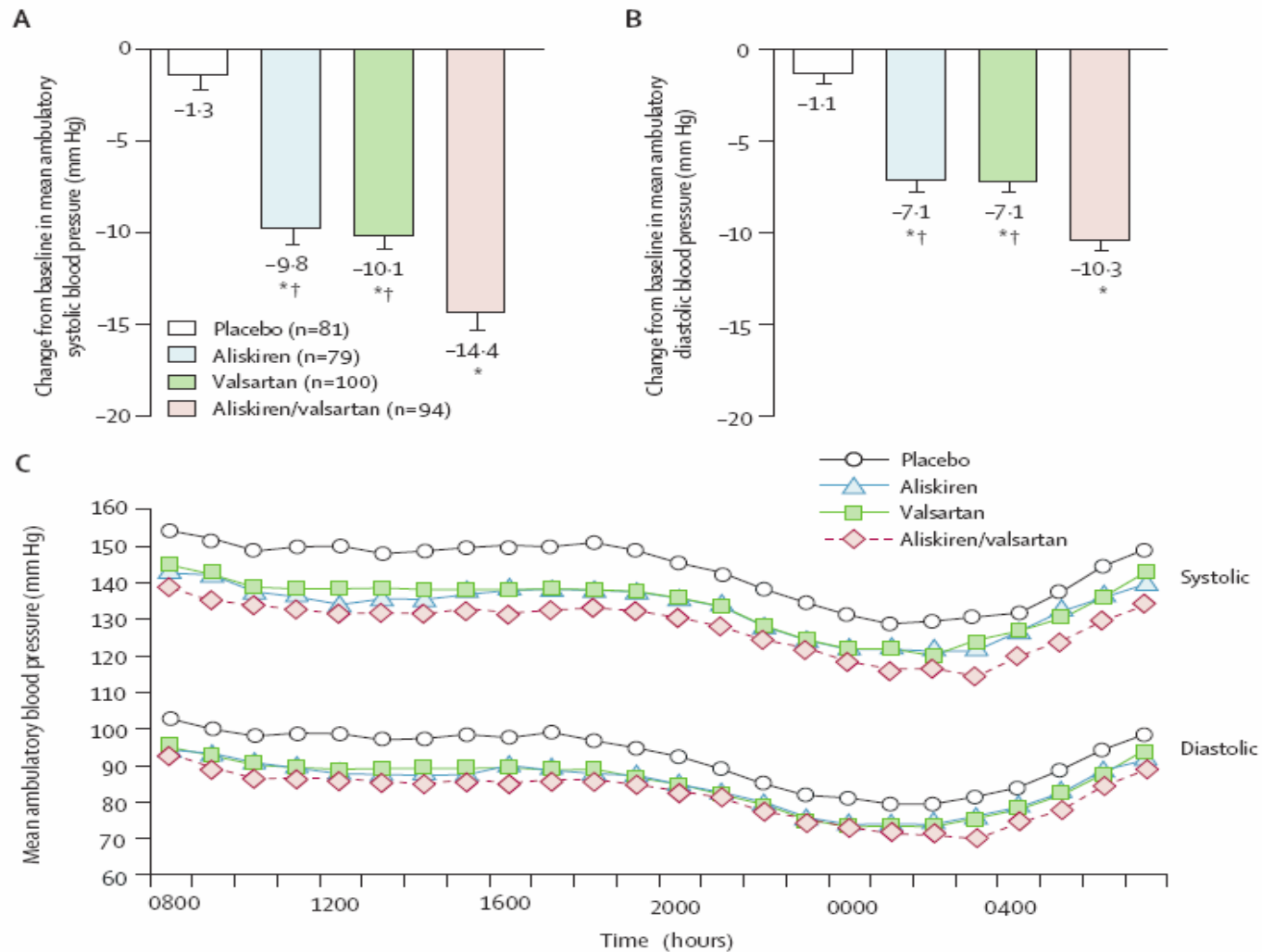
Cambios medios de PA desde cifras basales (mmHg)

p=0.002, *p<0.0001 vs amlodipino 5 mg

Eficacia de la combinación aliskiren/valsartan (n= 1.797)



Eficacia de la combinación aliskiren/valsartan (n= 1.797)



Estudios en Hipertensión Arterial

Resultados

Eficacia en monoterapia vs placebo

Control de PA en 24-horas

Eficacia

vs otros fármacs

Terapia combinada

- **Eficacia a largo plazo**

Persistencia del efecto

Seguridad

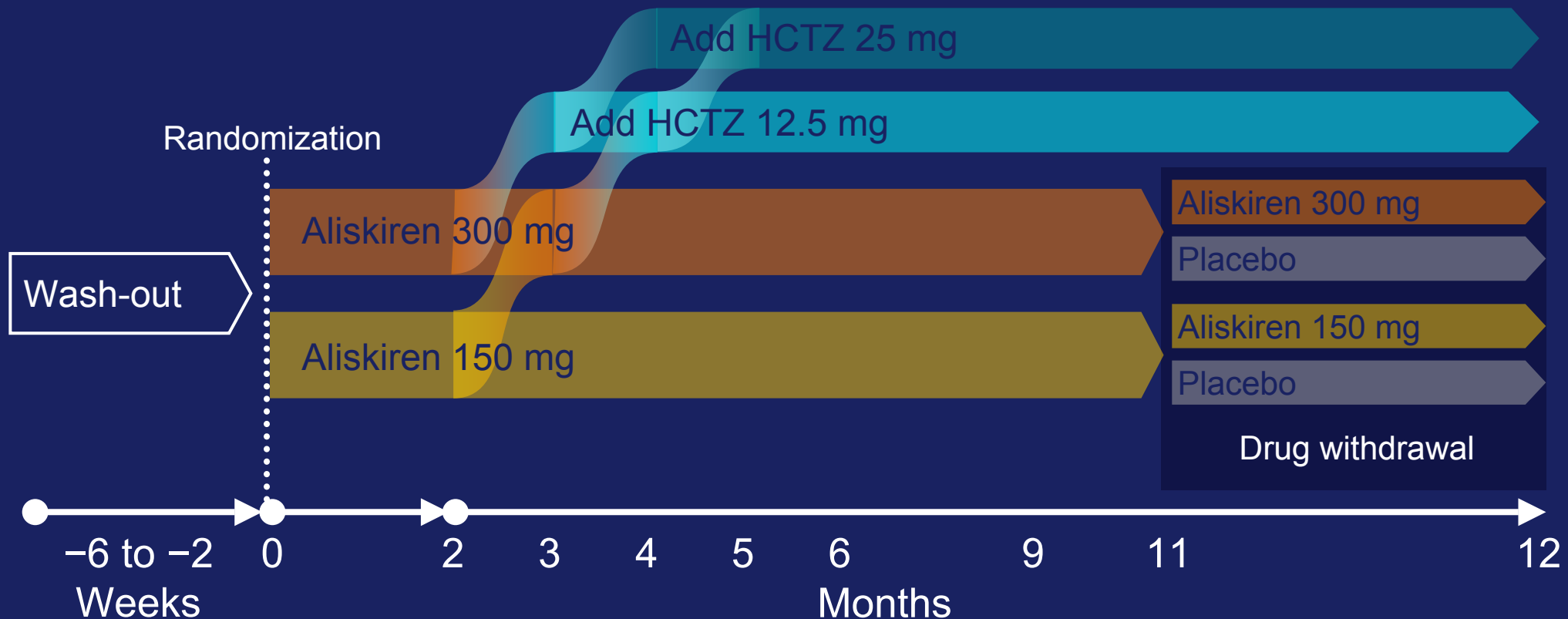
Efectos sobre los componentes del SRA

Aliskiren

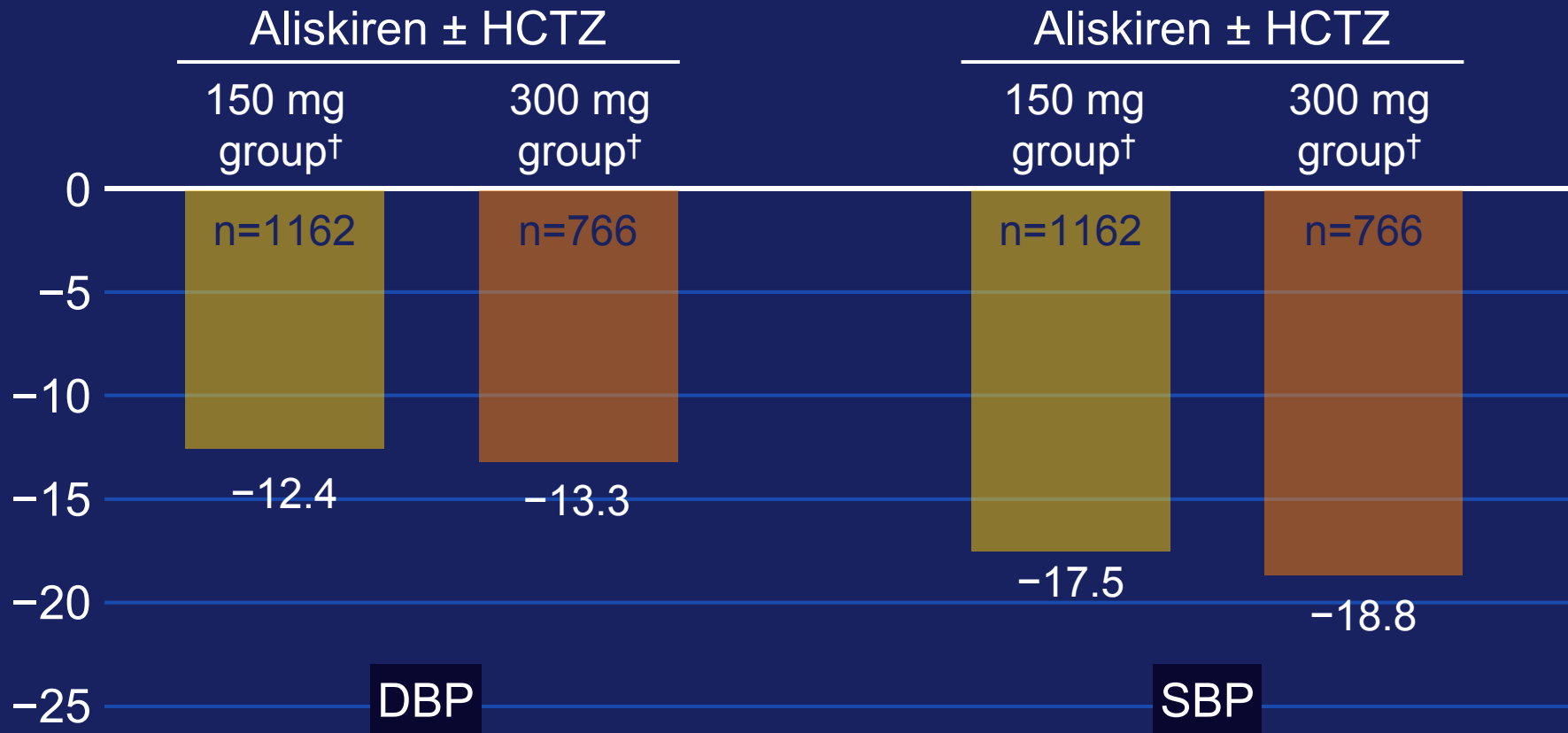
“Compañero para siempre,.....”

Long-term efficacy of aliskiren (with optional HCTZ) Study design

12 month, open-label, randomized study with optional withdrawal period for patients still on monotherapy at 11 months



Aliskiren (with optional HCTZ) is effective in the long-term treatment of hypertension

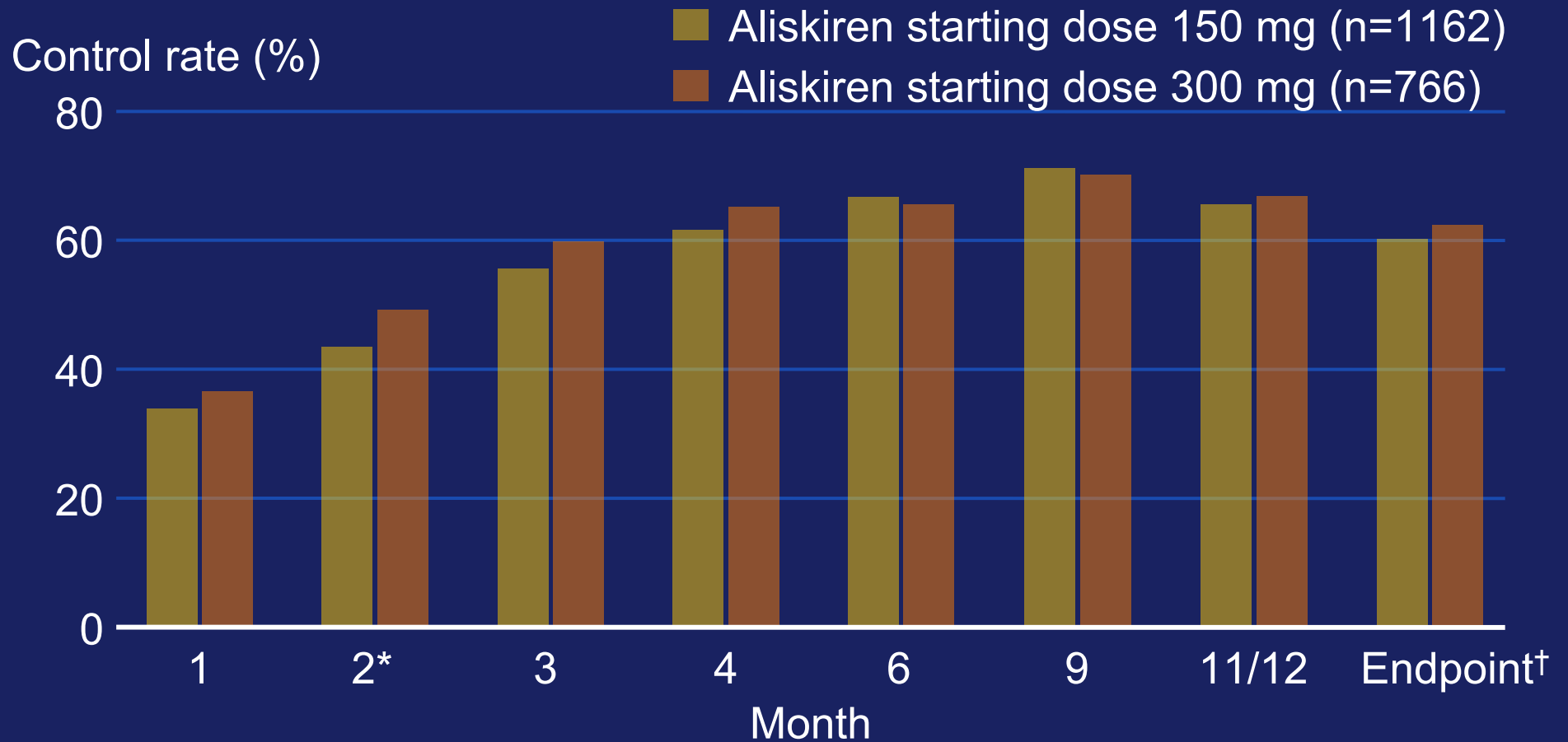


Mean change from baseline in mean sitting BP (mmHg)*

*Change in mean sitting BP from baseline after 11 or 12 months' treatment

[†]Patients grouped according to initial randomized dose, regardless of titration status at study end

Aliskiren provides high BP control rates when used long-term



*After month 2, dose titration or addition of HCTZ could occur

†Endpoint is Month 11/12 or last visit carried forward

Control = BP <140/90 mmHg

Estudios en Hipertensión Arterial

Resultados

Eficacia en monoterapia vs placebo

Control de PA en 24-horas

Eficacia

vs otros fármacs

Terapia combinada

Eficacia a largo plazo

- **Persistencia del efecto**

Seguridad

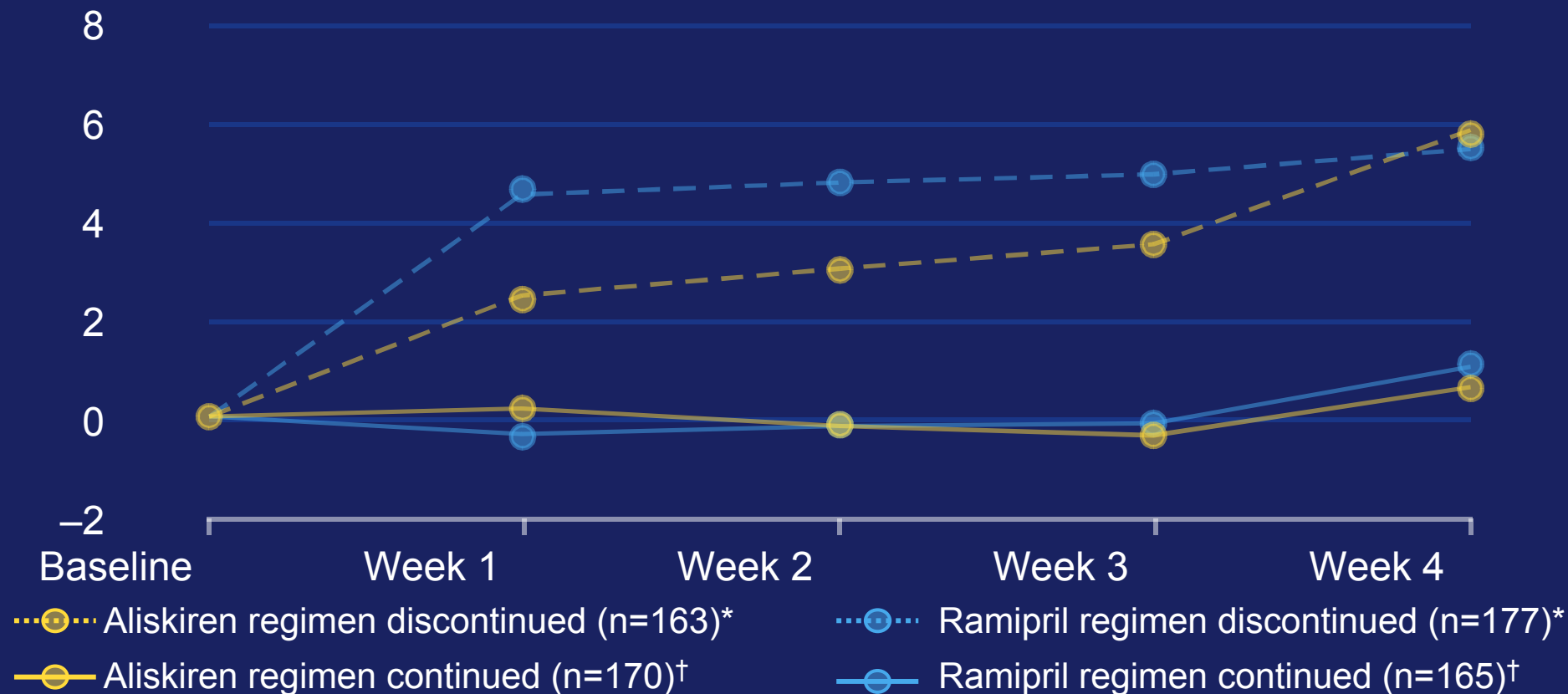
Efectos sobre los componentes del SRA

Aliskiren

“Y dura y dura y dura,.....”

DBP returns to baseline levels more rapidly after discontinuation of ramipril compared with aliskiren

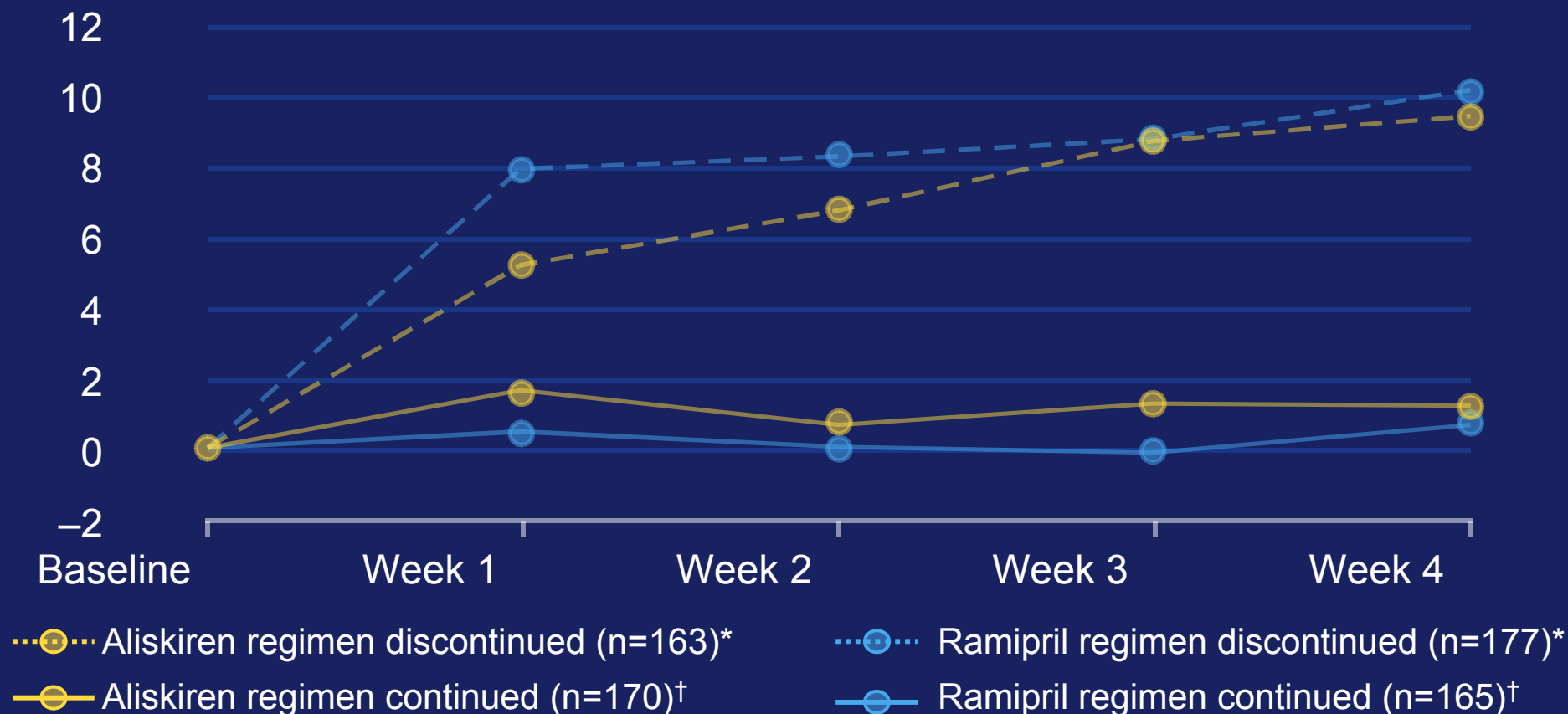
Mean change in mean sitting DBP during the 4-week withdrawal period (mmHg)



*patients randomized to discontinuation received placebo for 4 weeks; †Patients continuing active treatment could be receiving aliskiren 150 or 300 mg, or ramipril 5 or 10 mg, with or without optional HCTZ (12.5 mg or 25 mg).

SBP returns to baseline levels more rapidly after discontinuation of ramipril compared with aliskiren

Mean change in mean sitting SBP during the 4-week withdrawal period (mmHg)



*patients randomized to discontinuation received placebo for 4 weeks; †Patients continuing active treatment could be receiving aliskiren 150 or 300 mg, or ramipril 5 or 10 mg, with or without optional HCTZ (12.5 mg or 25 mg).

Estudios en Hipertensión Arterial

Resultados

Eficacia en monoterapia vs placebo

Control de PA en 24-horas

Eficacia

vs otros fármacs

Terapia combinada

Eficacia a largo plazo

Persistencia del efecto

- **Seguridad**

Efectos sobre los componentes del SRA

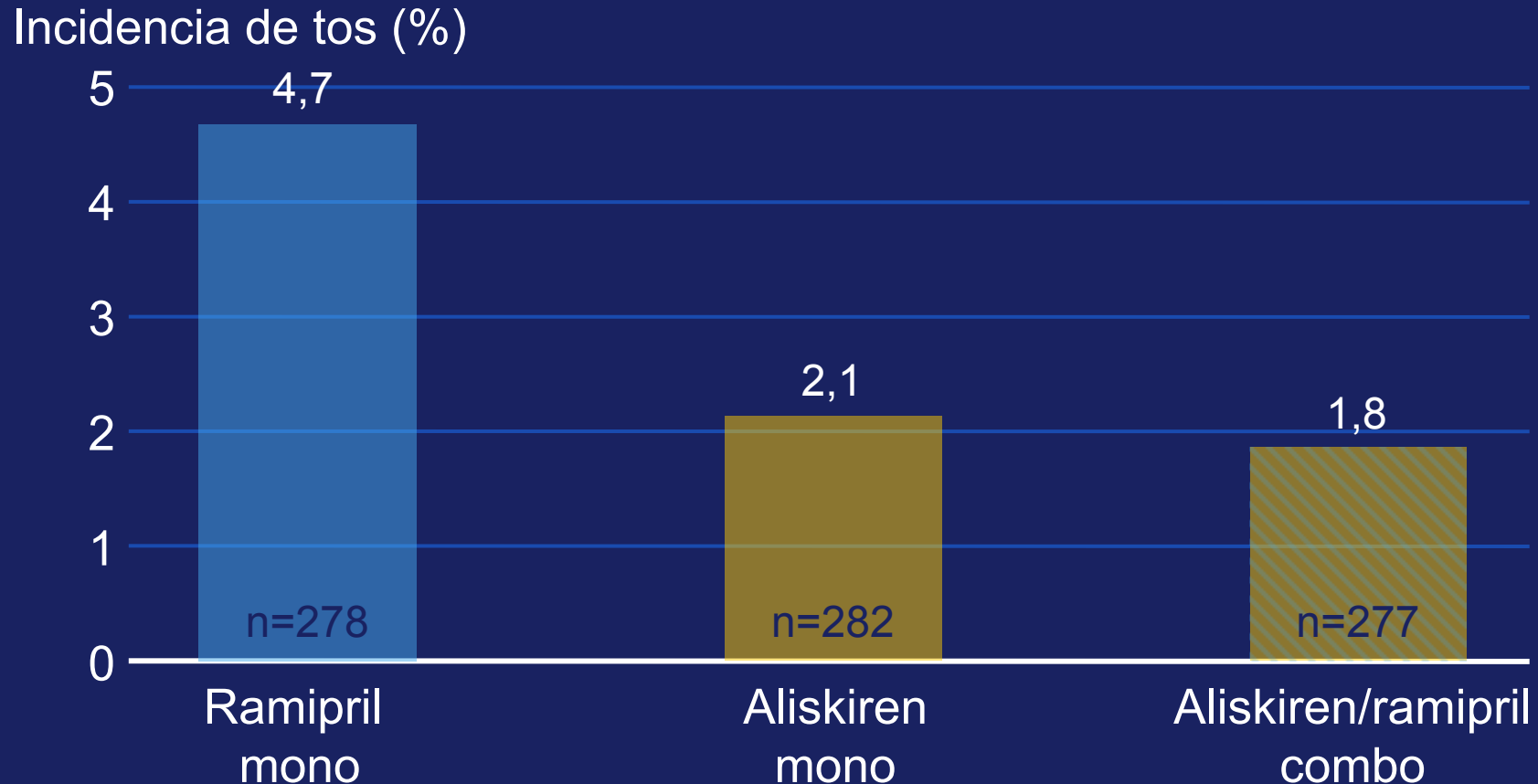
Aliskiren

“Trabaja,.... pero seguro”

Perfil de tolerabilidad de aliskiren

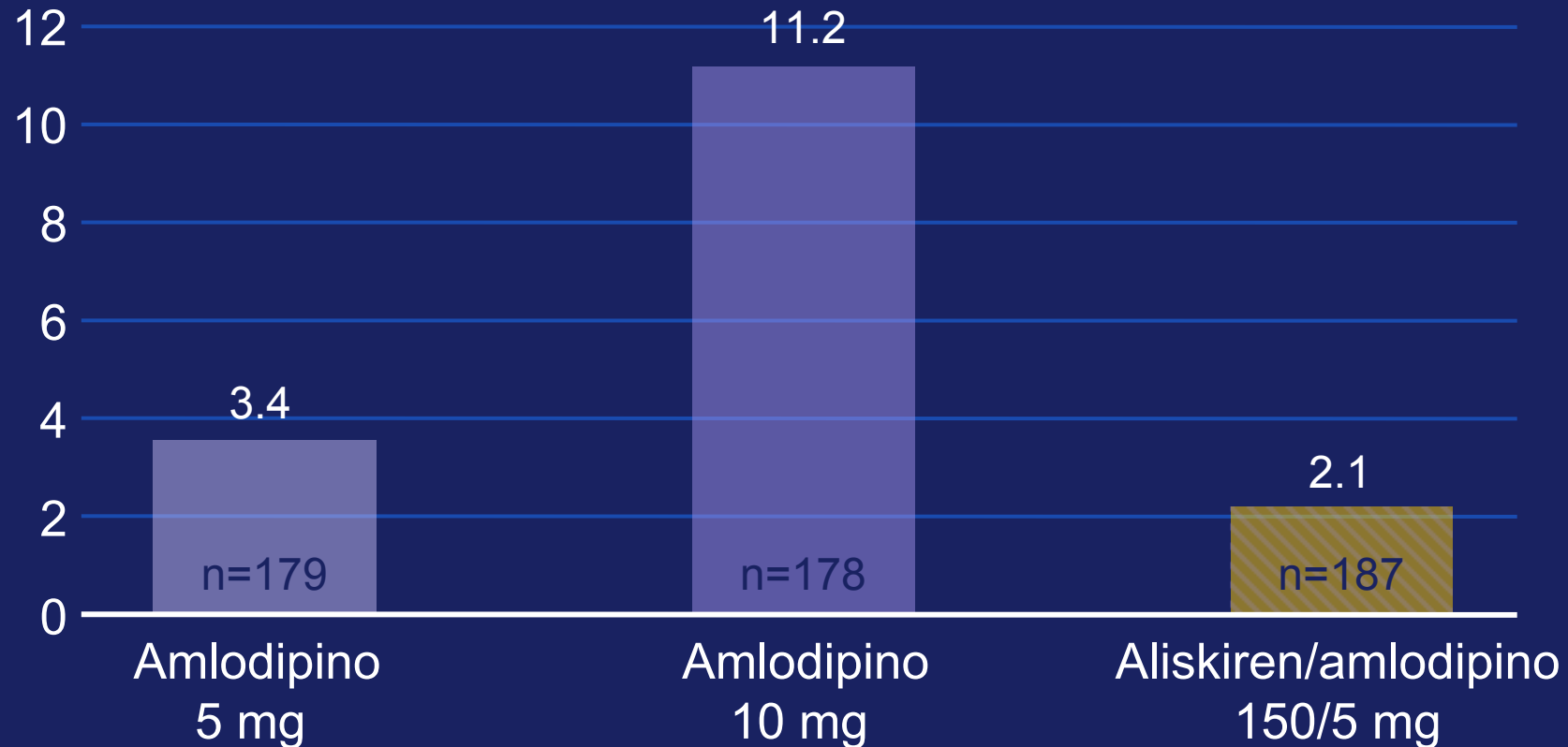
| | Placebo n = 781 | Aliskiren 75 mg n = 478 | Aliskiren 150 mg n = 774 | Aliskiren 300 mg n = 768 | Aliskiren 600 mg n = 296 |
|--|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Cualquier EA grave; n (%) | 5 (0,6) | 3 (0,6) | 3 (0,4) | 4 (0,5) | 1 (0,3) |
| Cualquier EA; n (%) | 314 (40,2) | 193 (40,4) | 290 (37,5) | 309 (40,2) | 130 (43,9) |
| Interrupción debida a EA; n% | 27 (3,5) | 8 (1,7) | 12 (1,6) | 20 (2,6) | 5 (1,7) |
| Efectos adversos reportados por $\geq 2\%$ de los pacientes, n (%) | | | | | |
| Cefalea | 68 (8,7) | 31 (6,5) | 42 (5,4) * | 44 (5,7)* | 15 (5,1) |
| Rinofaringitis | 45 (5,8) | 34 (7,1) | 33 (4,3) | 29 (3,8) | 5 (1,7)** |
| Diarrea | 9 (1,2) | 6 (1,3) | 9 (1,2) | 18 (2,3) | 28 (9,5)† |
| Mareo | 17 (2,2) | 6 (1,3) | 9 (1,2) | 19 (2,5) | 8 (2,7) |
| Fatiga | 12 (1,5) | 11 (2,3) | 5 (0,6) | 13 (1,7) | 7 (2,4) |
| Infección de vías respiratorias altas | 12 (1,5) | 4 (0,8) | 7 (0,9) | 13 (1,7) | 7 (2,4) |
| Edema periférico | 5 (0,6) | 5 (1,0) | 6 (0,8) | 7 (0,9) | 6 (2,0) |
| Estreñimiento | 5 (0,6) | 5 (1,0) | 1 (0,1) | 5 (0,7) | 6 (2,0) |

La combinación Aliskiren/ramipril se asocia a una menor incidencia de tos en comparación con ramipril en monoterapia



Aliskiren + Amlodipino: incidencia de edema

Incidencia de edema (%)



Aliskiren en HTA

- Aliskiren 150–300 mg:
 - Efecto dosis-dependiente sobre PAS y PAD en monoterapia
 - Efecto aditivo sobre la PA en combinación
 - Efecto sostenido sobre la PA en 24 horas
 - Efecto prolongado más allá de las 24 horas
 - Tolerabilidad similar a placebo
 - Potencial en prevención/regresión de lesión de órgano

Aliskiren

“Sí,...pero, ¿hay (o habrá) algo más?”

ASPIRE HIGHER: A robust morbidity and mortality trial programme for aliskiren

