



SEMI

XI

Reunión de Insuficiencia Cardíaca

26-28 de Marzo 2009

Hotel Nelva - Murcia



Impacto en la práctica
diaria de los ensayos
clínicos recientes en
insuficiencia cardíaca



Javier Sobrino
Unidad de HTA

Fundacio Hospital de l'Esperit Sant
Santa Coloma de Gramenet

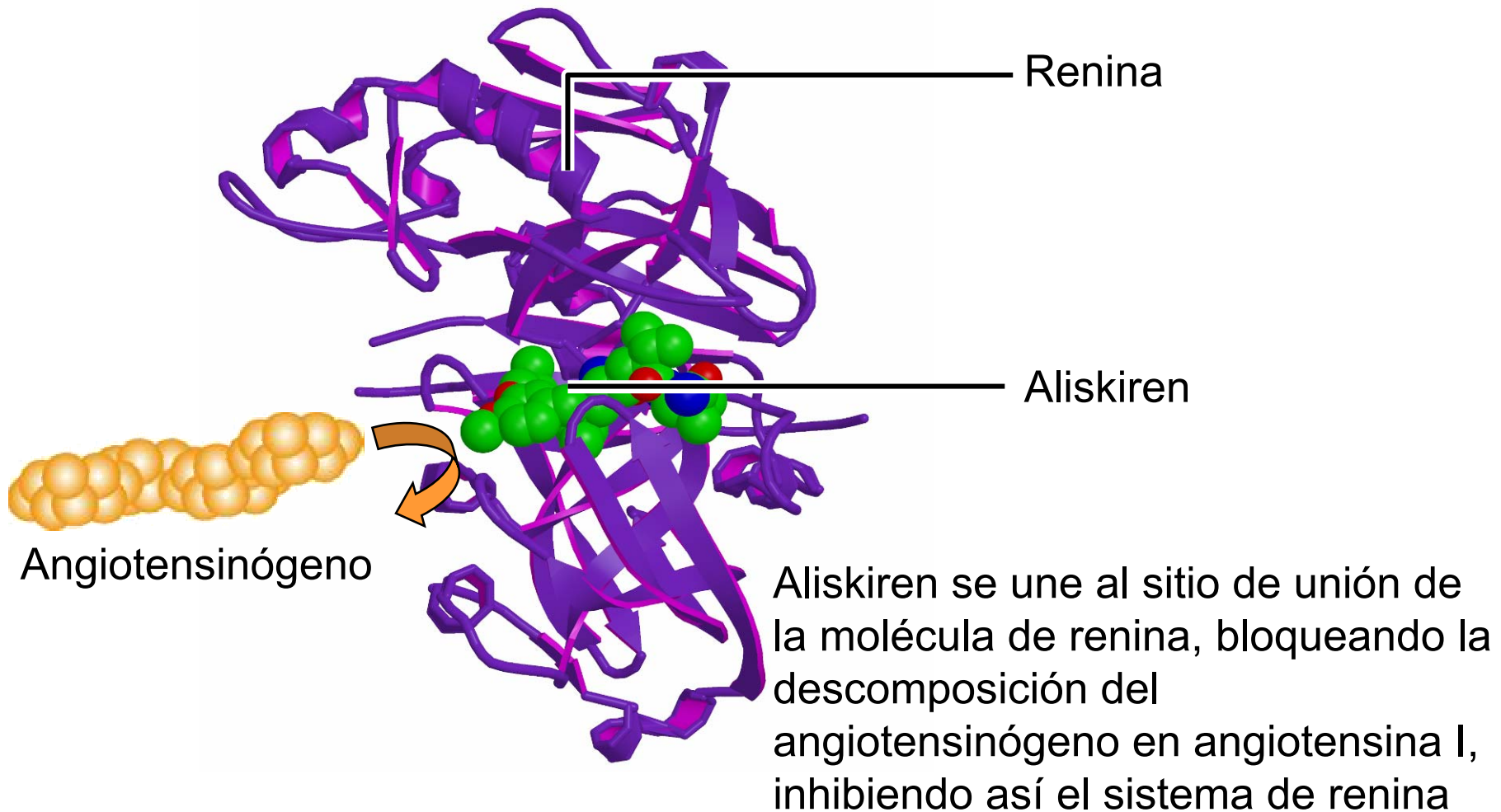


Murcia 27 de marzo de 2008

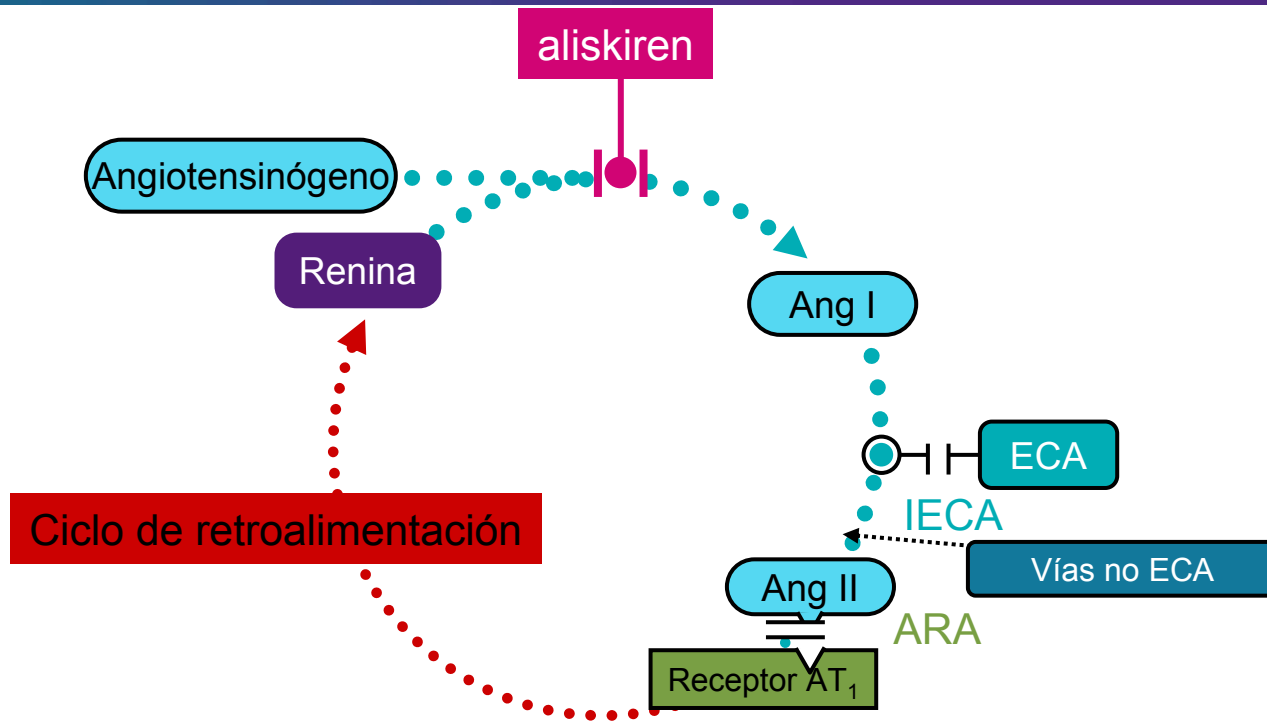
50 años buscando el primer Inhibidor Directo de la Renina



Aliskiren es el primer y único Inhibidor Directo de la Renina

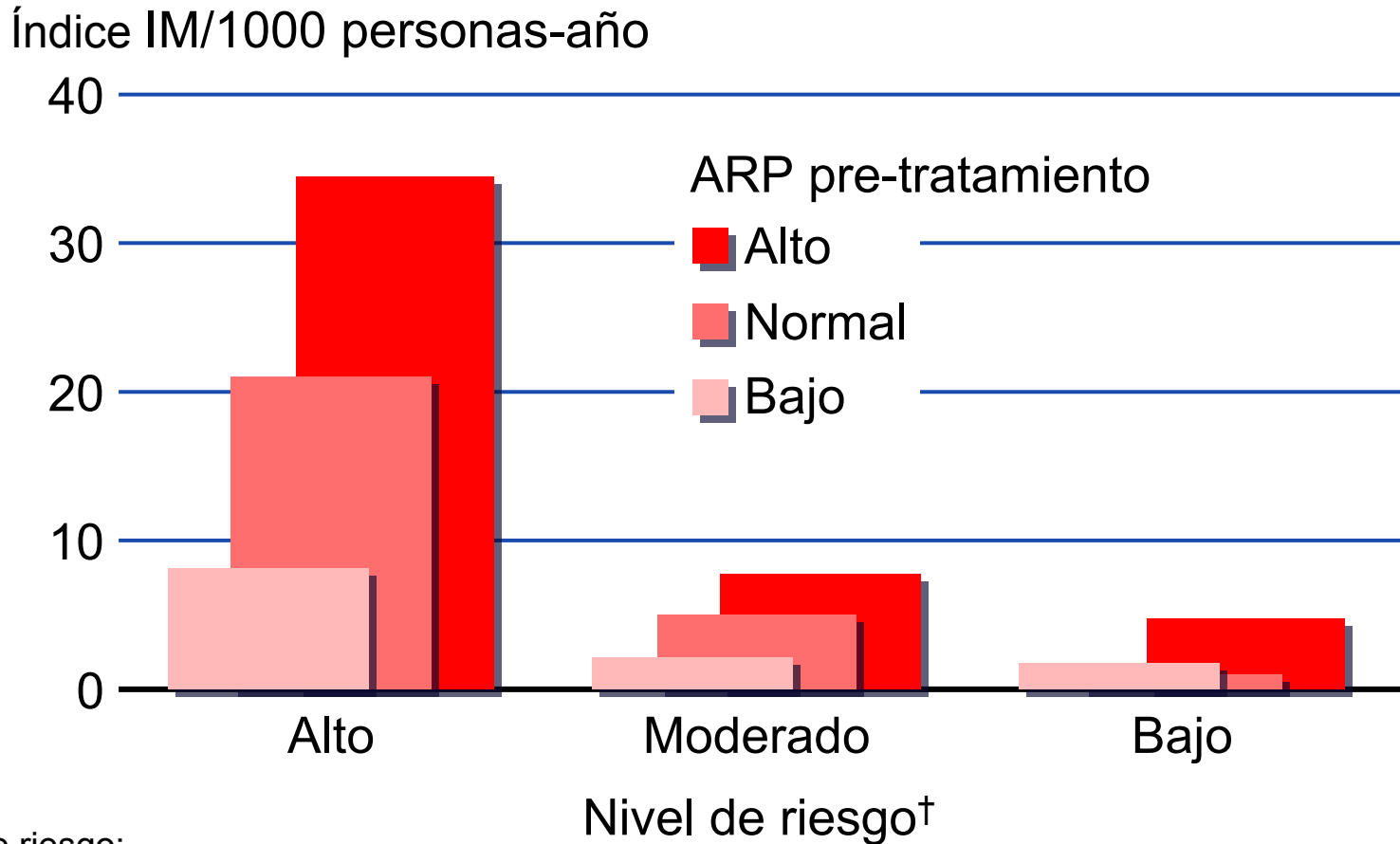


Aliskiren es el único que disminuye los niveles de angiotensina I, angiotensina II y la ARP



	Ang I	Ang II	Renina	ARP
IECA	↑	↓	↑	↑
ARA II	↑	↑	↑	↑
Aliskiren	↓	↓	↑	↓

El nivel de ARP pre-tratamiento ha mostrado ser un factor de riesgo de IM en pacientes con HTA



†nivel de riesgo:

Alto: ≥ 2 factores de riesgo (tabaco, colesterol, HVI);

Moderado: 1 factor de riesgo;

Bajo: sin factores de riesgo

ASPIRE HIGHER

Investigando la protección
cardio-renal mas allá de IECAS y ARA-II

ATMOSPHERE
Ensayos en insuficiencia cardíaca crónica y aguda

APOLLO
Prevención primaria en edad avanzada

ALTITUDE
Eventos cardio-renales en diabetes

Morbilidad y Mortalidad

ALOFT ICC

AVANT-GARDE Post-SCA

ASPIRE IAM

AQUARIUS CAD

ALLAY HVI

ALISKIREN

IRC

Proteinuria

AVOID

Microalbuminuria

ALVA

Hipertensión

ACCELERATE

AGELESS

Ambicioso programa de desarrollo clínico Aliskiren
más de 35.000 pacientes

Hypertension

Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy

Scott D. Solomon, MD; Evan Appelbaum, MD; Warren J. Manning, MD; Anil Verma, MD; Tommy Berglund, MD; Valentina Lukashovich, MD; Cheraz Cherif Papst, MS; Beverly A. Smith, RN; Björn Dahlöf, MD, PhD; for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators

***Circulation* 2009; 119: 530-537**

Aliskiren

**Aliskiren en hipertrofia
ventrícula izquierda**

Estudio ALLAY – Diseño

Diseño del estudio: Doble ciego, aleatorizado, con control activo.

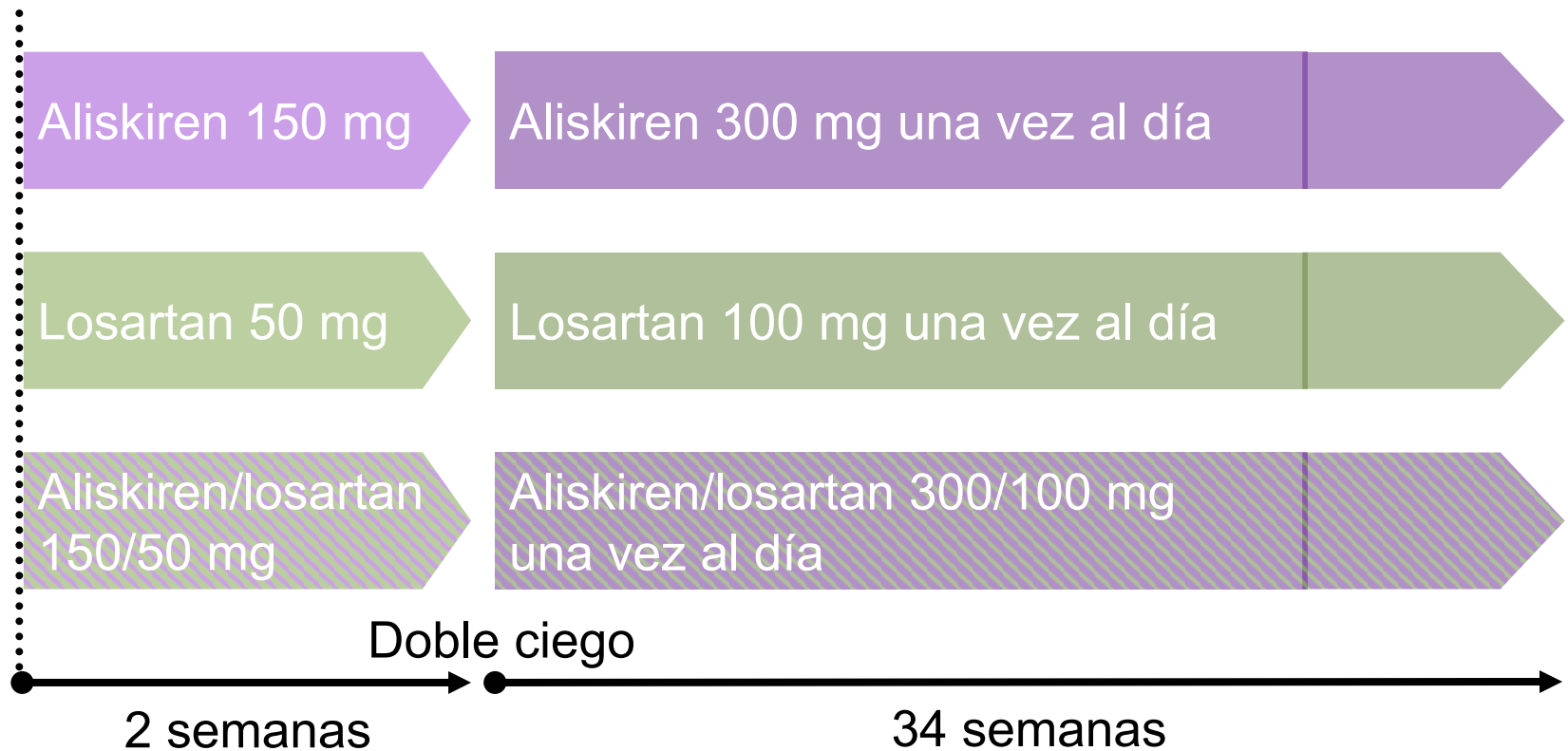
Población del estudio: 480 pacientes

Criterios de inclusión: Hipertensión ligera-moderada
Índice de masa corporal (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$
Grosor de la pared del ventrículo izquierdo $\geq 1,3 \text{ cm}$ por Ecocardiografía

Período de tratamiento: 36 semanas

Estudio ALLAY – Visión global del estudio

Aleatorización



Estudio ALLAY – Objetivos

Objetivo primario:

- Evaluar el efecto de la combinación terapéutica aliskiren/losartan sobre la regresión de la HVI, medida mediante el cambio del IMVI a través de imágenes de resonancia magnética (RM).

Objetivos secundarios:

- Valorar el efecto de todos los tratamientos sobre el IMVI y otras medidas de HVI.
- Evaluar la relación entre la reducción de la PA, medida mediante monitorización ambulatoria de 24 horas, y la regresión de la HVI.
- Seguridad y tolerabilidad.

La demografía y las características basales de los pacientes fue similar en los tres grupos de tratamiento

	Aliskiren (n=154)	Losartan (n=152)	Aliskiren/losartan (n=154)
Edad, años	58.4 ± 9.6	59.2 ± 11.0	58.6 ± 10.6
Sexo – hombre, n (%)	112 (72.7)	117 (77.0)	119 (77.3)
Raza – Caucasica, n (%)	144 (93.5)	143 (94.1)	146 (94.8)
Índice de Masa Corporal, kg/m ²	31.2 ± 4.2	30.7 ± 4.1	31.2 ± 4.0
Sobrepeso, %	41.6	48.7	40.3
Obesidad, %	57.1	50.0	58.4
Diabetes, n (%)	35 (22.7)	34 (22.2)	42 (27.3)
Sin tratamiento previo ARAII/IECA, n (%)	78 (50.6)	79 (52.0)	79 (51.3)
PAS/PAD en sedestación mmHg	145.7/89.2	146.1/89.0	144.2/88.4

Valores presentados como media ± SD Datos para la población aleatorizada

El grado de HVI a nivel basal, valorado por ecocardiografía y RM, fue similar en los tres grupos de tratamiento

	Aliskiren (n=154)	Losartan (n=152)	Aliskiren/losartan (n=154)
Ecocardiografía			
GPVI*, cm	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1
IMVI, g/m ²	121.4 ± 24.6	122.7 ± 27.1	125.7 ± 26.2
RM			
GPVI (antero-septal), cm	1.34 ± 0.2	1.38 ± 0.2	1.38 ± 0.2
GPVI (infero-lateral), cm	0.96 ± 0.2	0.98 ± 0.2	0.98 ± 0.2
IMVI, g/m ²	77.6 ± 17.2	79.4 ± 18.1	78.4 ± 15.8

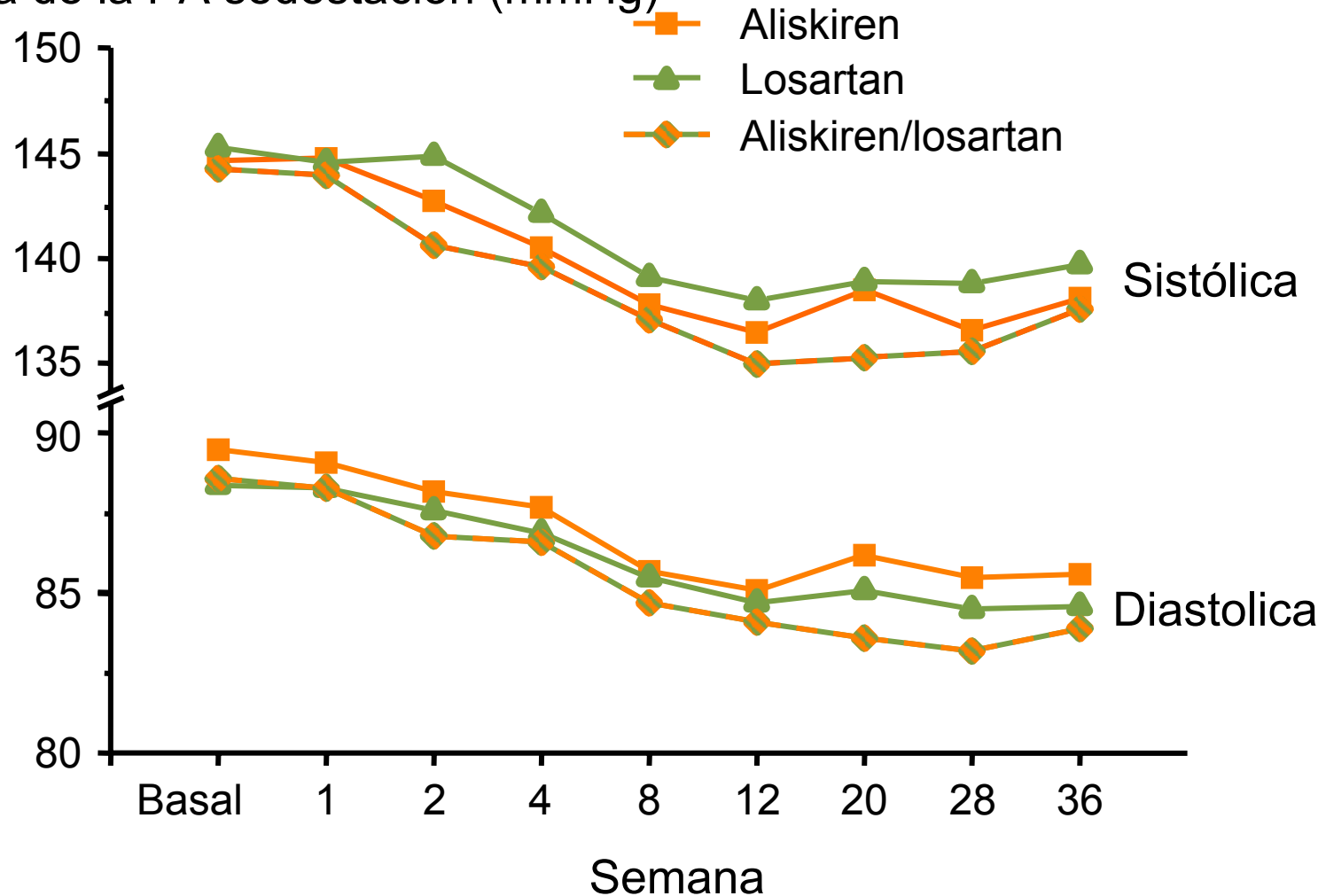
GPVI – Grosor de la pared del VI, IMVI – Índice de Masa del VI

*Nivel basal de GPVI ≥1.3 cm por ecocardiografía requerido para aleatorización

Datos expresados como media ± SD para la población aleatorizada

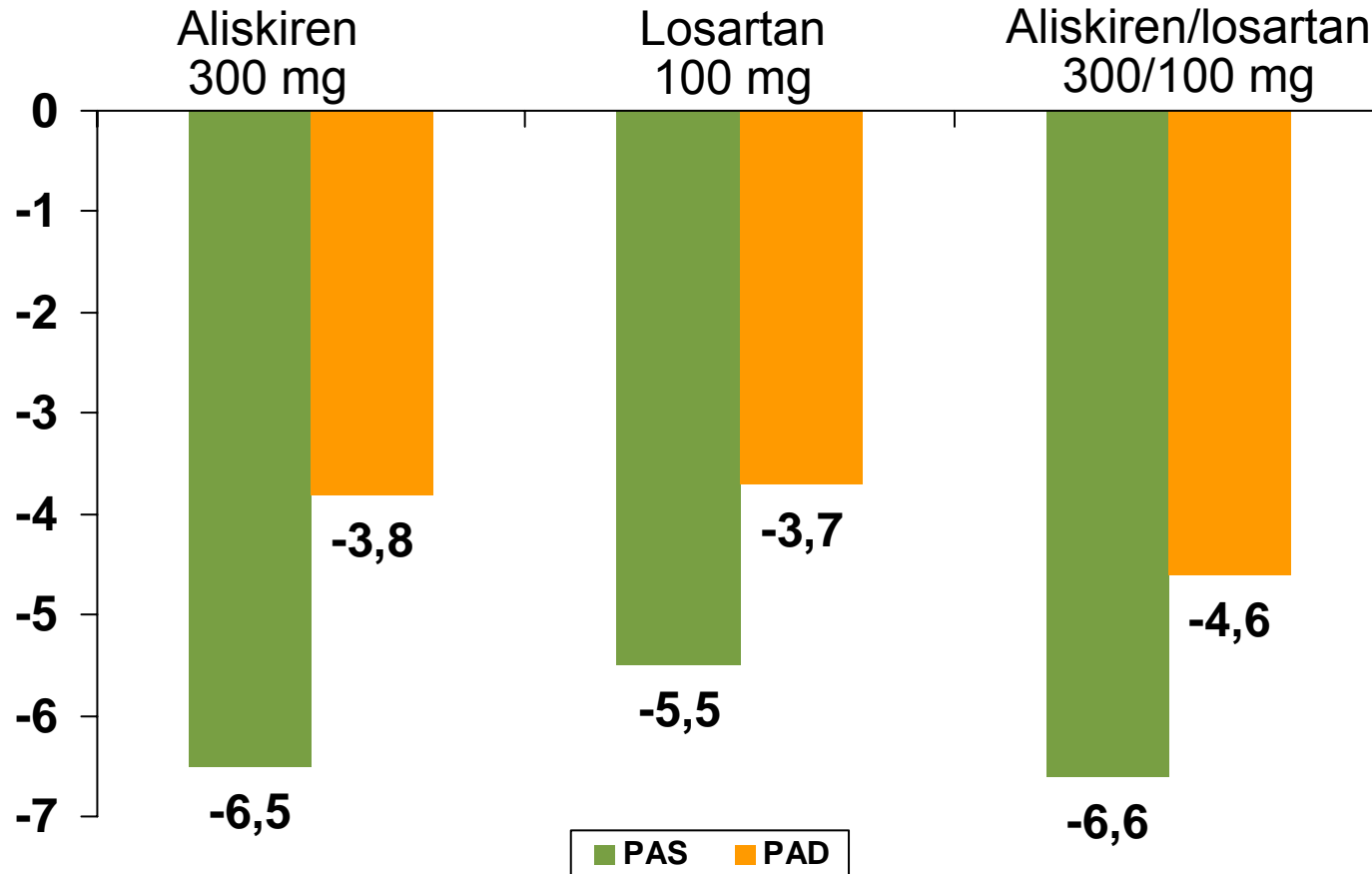
La combinación Aliskiren/losartan se asoció con una PA inferior comparada con cada una de las monoterapias en todos los momentos post-nivel basal

Media de la PA sedestación (mmHg)

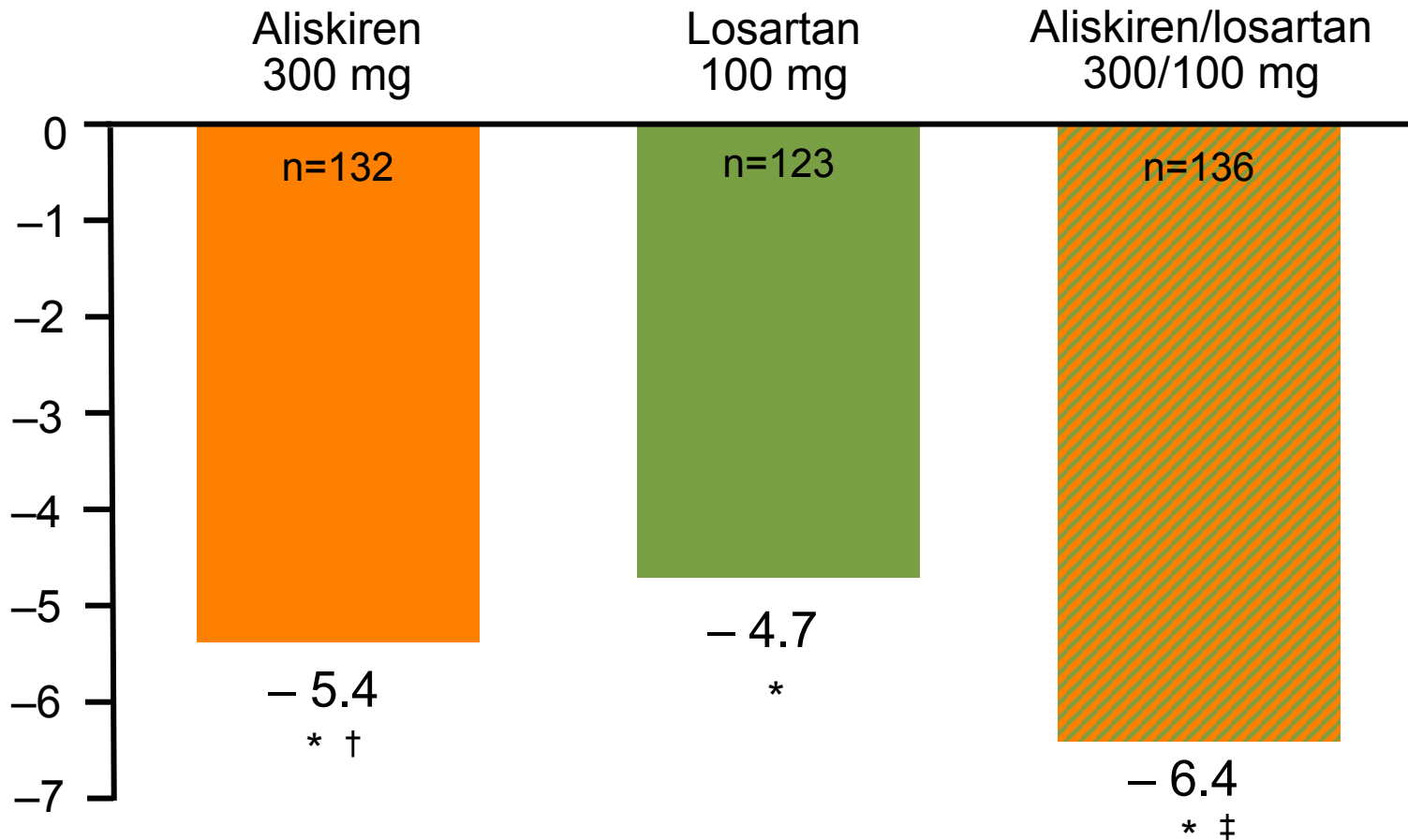


Cambios de PAS y PAD al final del estudio

Aliskiren



La combinación Aliskiren/losartan demostró una reducción desde la basal del IMVI que fue numéricamente superior a losartan monoterapia en ~20%



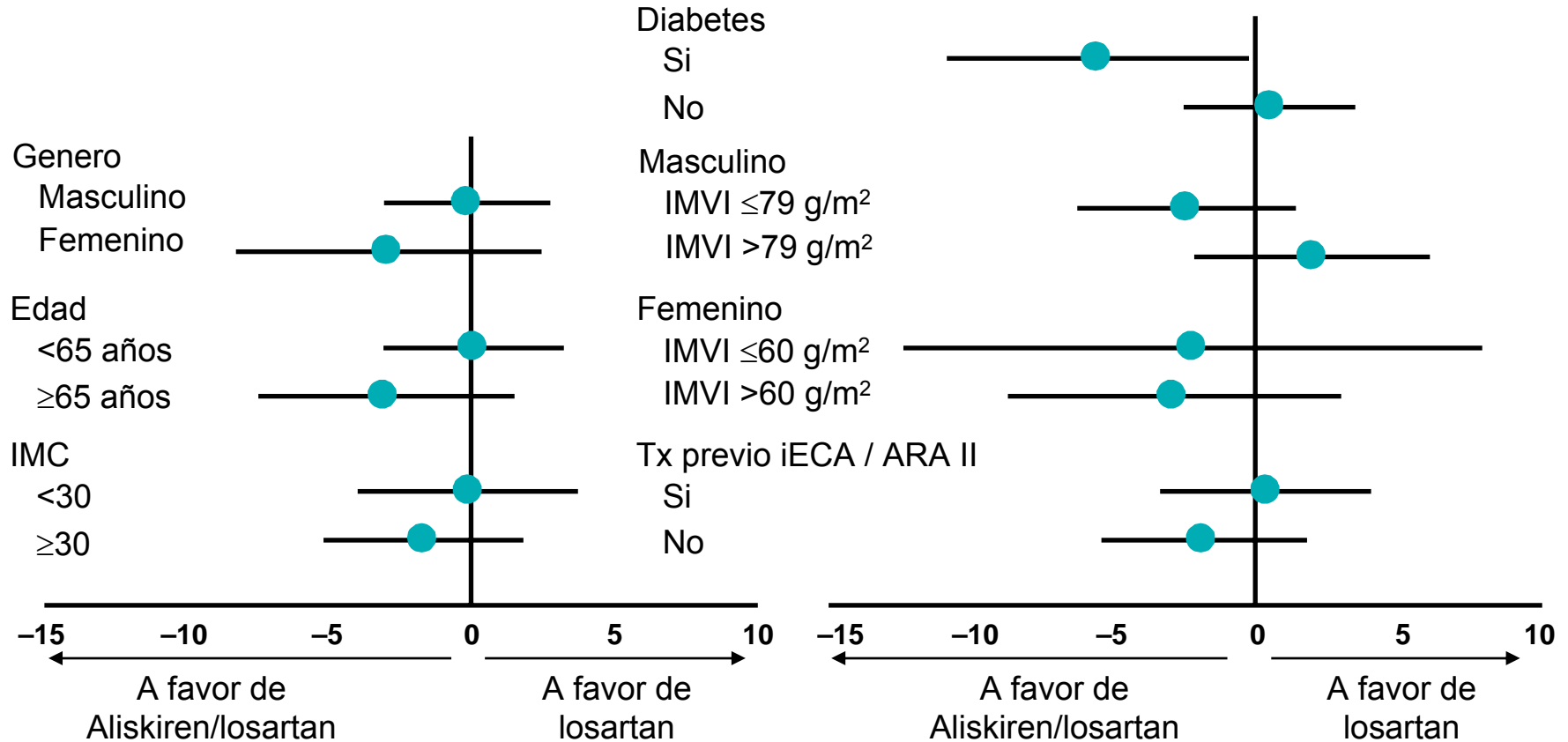
La media del cambio (%) en el IMVI después de 36 semanas de tratamiento

Análisis entre tratamientos basados en la media de los datos por mínimos cuadrados:

* $p < 0.0001$ vs la basal

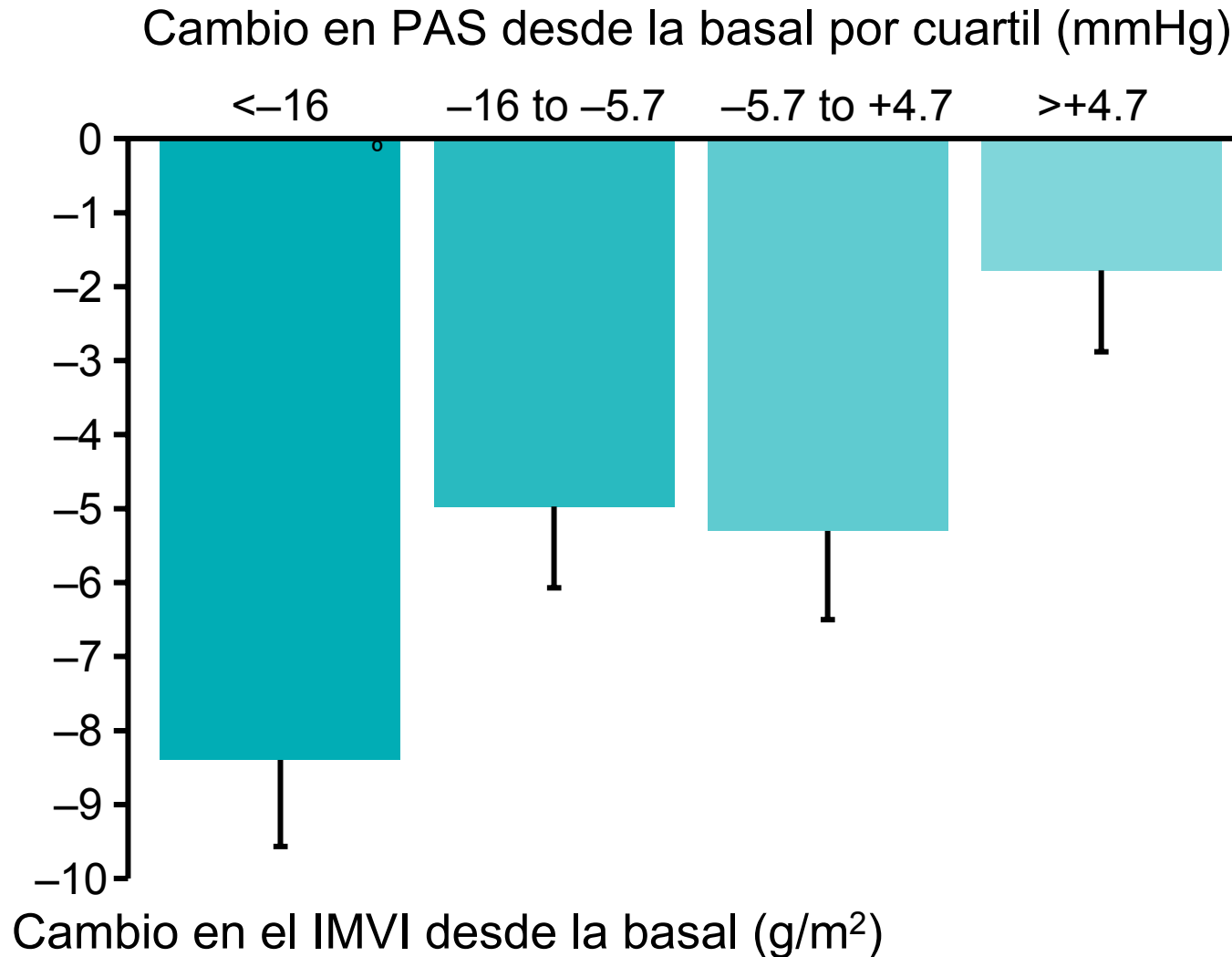
† $p < 0.0001$ para no inferioridad vs losartan 100 mg; ‡ $p = 0.52$ vs losartan 100 mg

No hubo diferencias significativas en el cambio en IMVI entre las subpoblaciones



Los datos se muestran como la diferencia en la media por mínimos cuadrados con IC 95% del cambio en IMVI desde la basal hasta la semana 36 para aliskiren/losartan vs losartan

Mayores cambios en PAS se asocia a una mayor reducción en IMVI



La terapia combinada Aliskiren/losartan tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a las monoterapias con aliskiren y losartan

	Aliskiren (n=154)	Losartan (n=152)	Aliskiren/losartan (n=154)
Cualquier AA, n (%)	91 (59.1)	82 (53.9)	86 (55.8)
Discontinuaciones por AAs, n (%)	4 (2.6)	10 (6.6)	5 (3.2)
AAs graves, n (%)	10 (6.5)	13 (8.6)	10 (6.5)
Muerte, n (%)	0	0	0
Dolor de cabeza , n (%)	14 (9.1)	8 (5.3)	10 (6.5)
Nasofaringitis , n (%)	11 (7.1)	13 (8.6)	11 (7.1)
Bronquitis, n (%)	7 (4.5)	3 (2.0)	3 (1.9)
Diarrea, n (%)	6 (3.9)	9 (5.9)	7 (4.5)
Mareo, n (%)	5 (3.2)	3 (2.0)	8 (5.2)
Hipotension, n (%)	2 (1.3)	2 (1.4)	3 (1.9)

Datos para la población de seguridad; AA, acontecimientos adversos. Sin diferencias significativas entre tratamientos ($p > 0.05$ para todas las comparaciones)

No hubo evidencia de una incidencia mayor de hiperpotasiemia con el tratamiento combinado aliskiren/losartan

	Aliskiren (n=154)	Losartan (n=152)	Aliskiren/losartan (n=154)
Potasio sérico			
<3.5 mEq/L, n (%)	12 (8.1)	11 (7.3)	7 (4.6)
>5.5 mEq/L, n (%)	4 (2.7)	5 (3.3)	5 (3.3)
≥6.0 mEq/L, n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
BUN(*)			
>40.0 mg/dL, n (%)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Creatinina sérica			
>2.0 mg/dL, n (%)	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Resumen y conclusiones

- Aliskiren fue tan efectivo como losartán en la reducción del IMVI en pacientes hipertensos con sobrepeso después de 36 semanas de tratamiento
 - En el análisis del objetivo primario, la combinación de aliskiren y losartán consiguió una reducción numérica superior, aunque no estadísticamente significativa, del IMVI en comparación con cada monoterapia
- Aliskiren en monoterapia o en combinación con un ARA II fue bien tolerado
- El nivel global de reducción de IMVI estuvo relacionado con el nivel de reducción de PA. Las reducciones en HVI observadas en este estudio fueron clínicamente relevantes, a pesar de que las reducciones de PA fueron pequeñas.
- Los resultados del estudio demuestran que aliskiren es una opción efectiva de tratamiento en pacientes con HVI

ALOFT

ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment

Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure

John J.V. McMurray, MD; Bertram Pitt, MD; Roberto Latini, MD; Aldo P. Maggioni, MD; Scott D. Solomon, MD; Deborah L. Keefe, MD; Jessica Ford, MSc; Anil Verma, MD; Jim Lewsey, PhD; for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators

Aliskiren

Circulation
Heart Failure

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association 
Learn and Live

Estudio ALOFT – Diseño

Diseño del estudio :	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo
Población del estudio:	302 pacientes
Criterios de inclusión:	Hipertensión arterial Insuficiencia cardiaca estable Concentración de péptido natriurético tipo B (BNP) > 100 pg/ml
Período de tratamiento:	12 semanas

ALOFT: Objetivos

Objetivo primario:

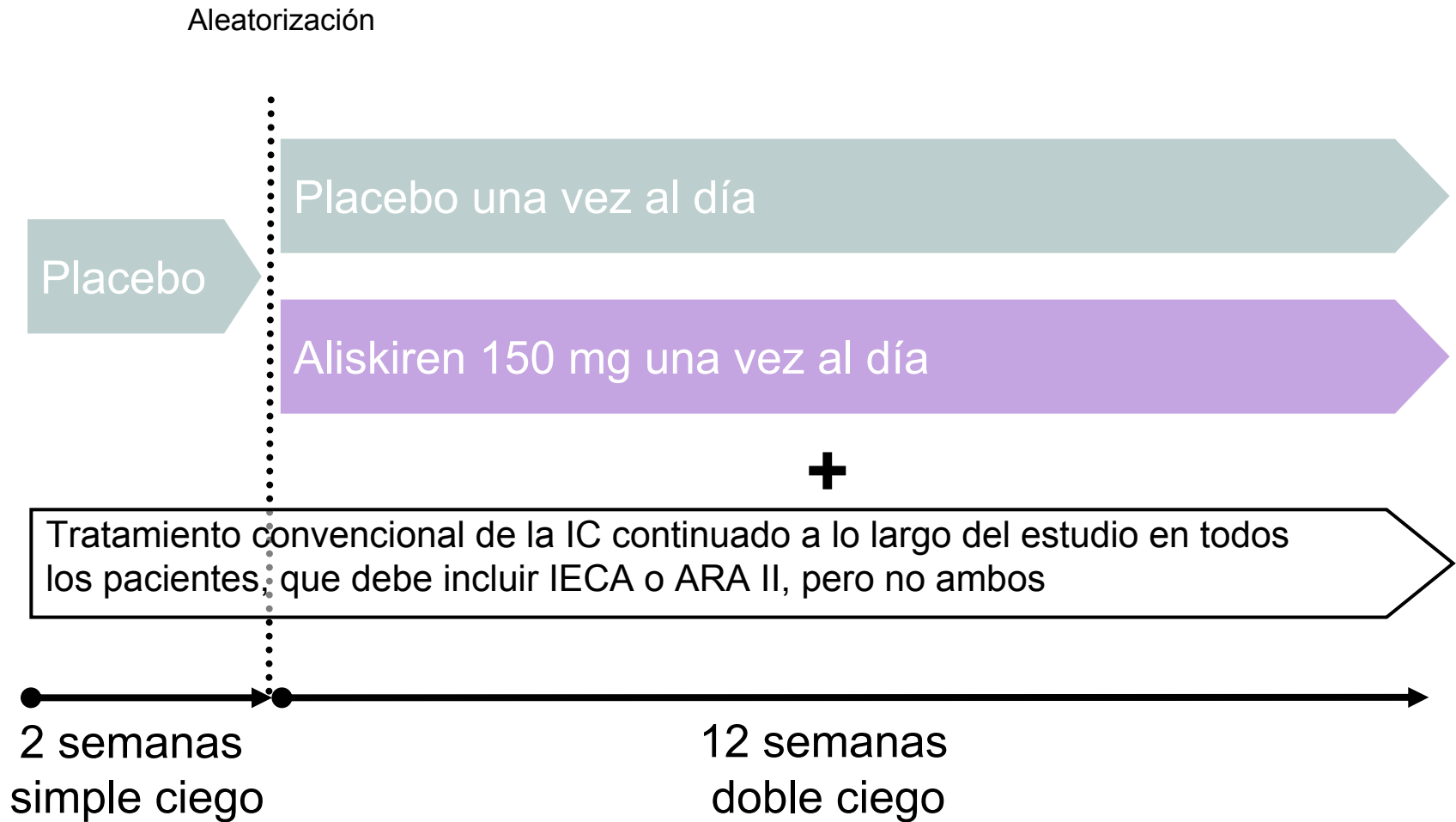
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de aliskiren 150 mg añadido al tratamiento convencional en pacientes con hipertensión e IC estable.

Objetivos secundarios:

- Efecto del aliskiren sobre BNP, N-terminal proBNP (NT-proBNP) y aldosterona.
- Efecto del aliskiren sobre la función ventricular izquierda (VI) medida por ecocardiografía.
- Efecto del aliskiren sobre la mejora de signos y síntomas de IC.
- Efecto del aliskiren sobre la PA.

Estudio ALOFT

Diseño



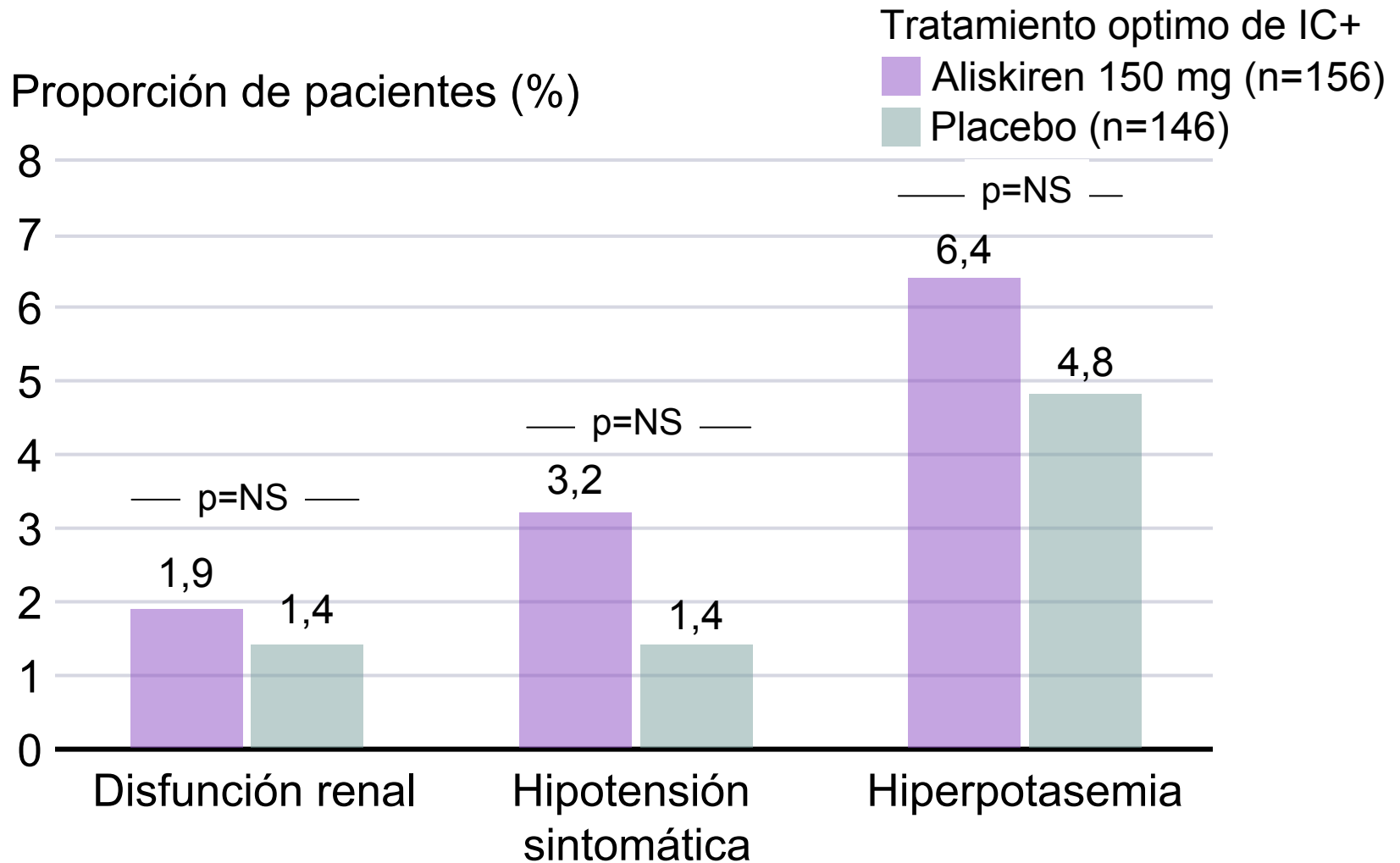
Características clínicas basales

Variable	Tratamiento óptimo de la IC +	
	Aliskiren 150 mg (n=156)	Placebo (n=146)
Media de edad, años (DE)	67 (11)	68 (10)
Varones, n (%)	125 (80)	111 (76)
Caucásicos, n (%)	150 (96)	144 (99)
Mediciones fisiológicas, media (DE)		
FEVI, %	30,6 (5,5)	31,1 (5,5)
FG, ml/min/1,73 m ²	70,0 (21,3)	67,8 (19,1)
IMC, kg/m ²	27,8 (4,8)	27,3 (4,8)
PAS, mmHg	130 (18,3)	128 (16,4)
PAD, mmHg	78,1 (10,4)	76,4 (8,4)

Historia de IC y tratamientos concomitantes

		Tratamiento óptimo de la IC+	
		Aliskiren 150 mg (n=156)	Placebo (n=146)
Historia de IC			
FEVI, n (%)	≤40%	125 (80)	113 (77)
	>40%	31 (20)	33 (23)
NYHA Clase II, n (%)		98 (63)	87 (60)
NHYA Clase III, n (%)		56 (36)	58 (40)
Tratamiento concomitante para IC estable			
ARA %		16	14
IECA, %		83	84
Betabloqueante, %		94	95
Antagonista de la aldosterona, %		33	34

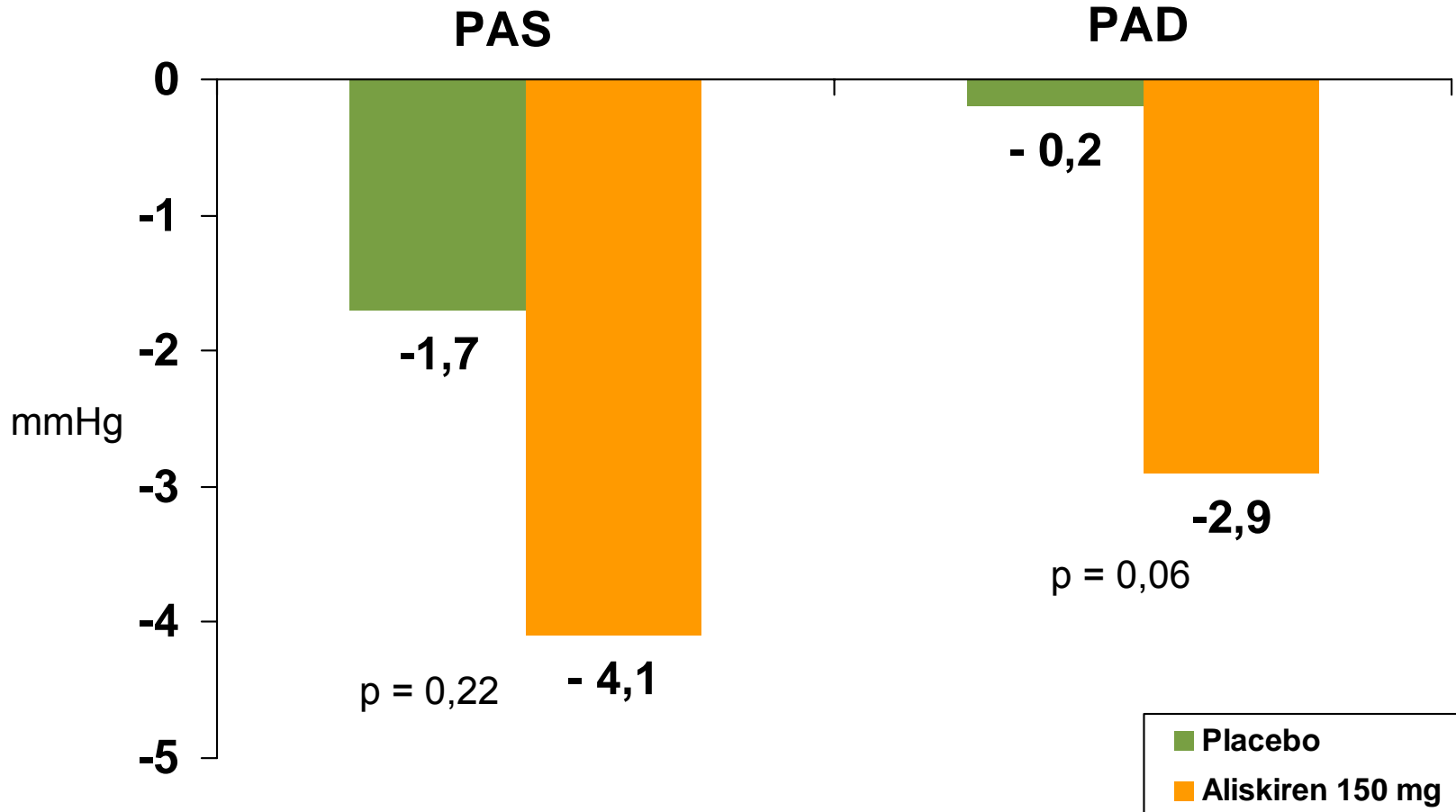
La proporción de pacientes con eventos adversos predefinidos fue similar en los grupos aliskiren y placebo



ALOFT: Seguridad y Tolerabilidad

		Tratamiento óptimo de IC+	
		Aliskiren 150 mg (n=156)	Placebo (n=146)
Anomalía bioquímica		n (%)	n (%)
Potasio	<3,5 mmol/l	2 (1,3)	7 (4,9)
	>5,5 mmol/l	13 (8,3)	12 (8,3)
	≥6,0 mmol/l	3 (1,9)	6 (4,2)
Creatinina	>176 µmol/l	11 (7,1)	8 (5,6)
	>265 µmol/l	0 (0,0)	3 (2,1)
BUN	>14,3 mmol/l	13 (8,3)	15 (10,4)

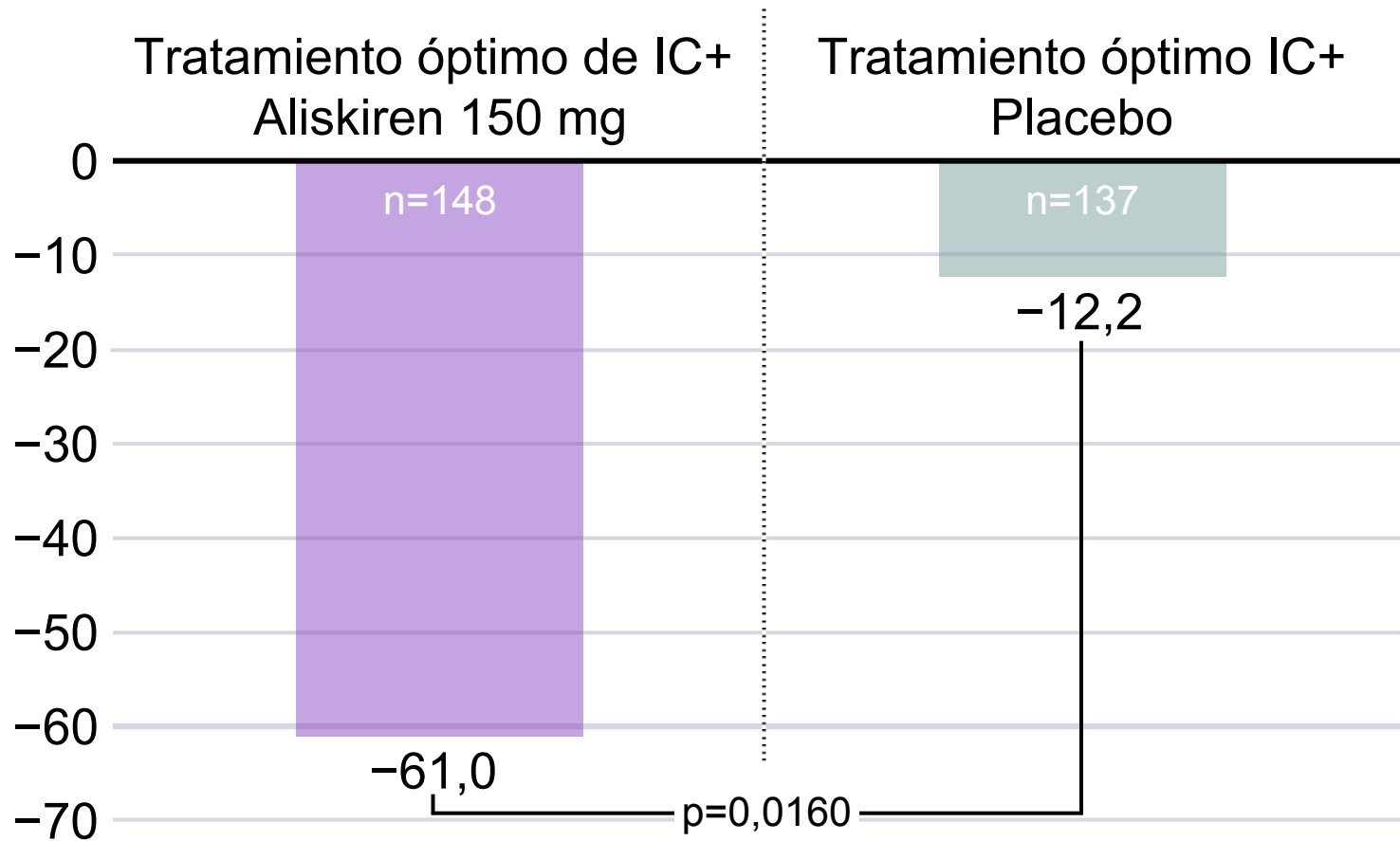
Cambios de PAS y PAD al final del estudio



ALOFT:

Aliskiren

Aliskiren reduce de manera significativa los niveles de BNP en comparación con placebo



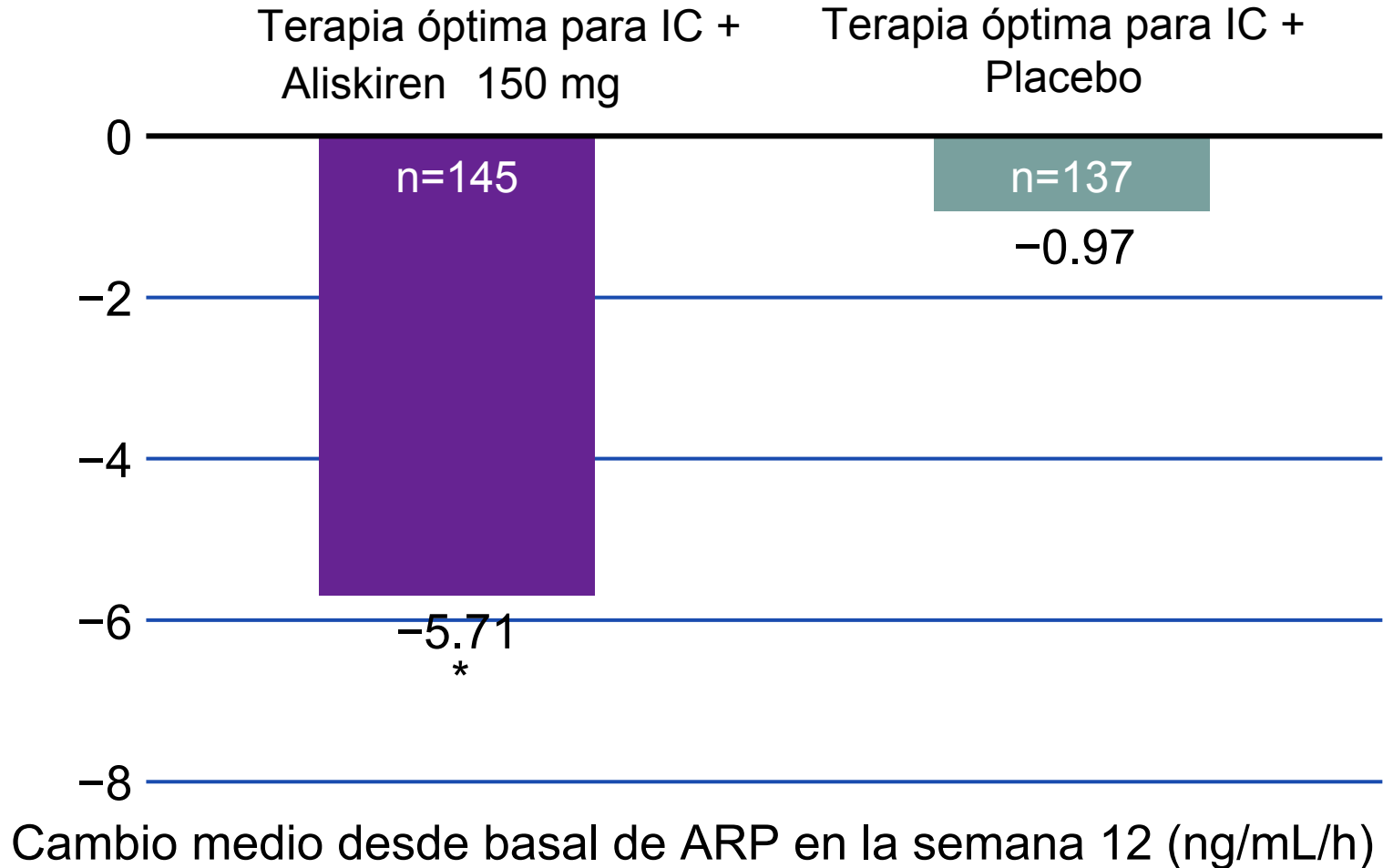
Cambio medio del BNP (pg/ml), desde la basal hasta la semana 12,

Concentración basal de BNP = 291 pg/ml

ALOFT:

Aliskiren

Aliskiren produce reducciones significativas de la ARP vs. placebo



*p<0.0001 vs. placebo

Aliskiren no reduce de manera significativa variables ecocardiográficas de la función VI

	Tratamiento óptimo IC +		p ajustada (entre grupos)
	Aliskiren 150 mg (n=118)	Placebo (n=118)	
EDV, ml	-6,2 (11,5)	-5,5 (10,3)	0,92
ESV, ml	-8,4 (15,5)	-7,4 (13,4)	0,92
FE, %	1,7 (3,1)	1,6 (2,9)	0,96

*Análisis post hoc. EDV, Volumen diastólico final; ESV, Volumen sistólico final;

Resumen

- El porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos fue similar en los grupos tratados con aliskiren y con placebo.
- Aliskiren 150 mg redujo de manera significativa las concentraciones plasmáticas de BNP y la ARP en comparación con placebo.
- Dadas las reducciones significativas de las concentraciones de BNP observadas en el estudio ALOFT, el tratamiento con aliskiren puede tener potencial para reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC.



Aliskiren **T**rial to **M**inimize
Outcome**S** in **P**atients with
HEart failu**R**E

Aliskiren

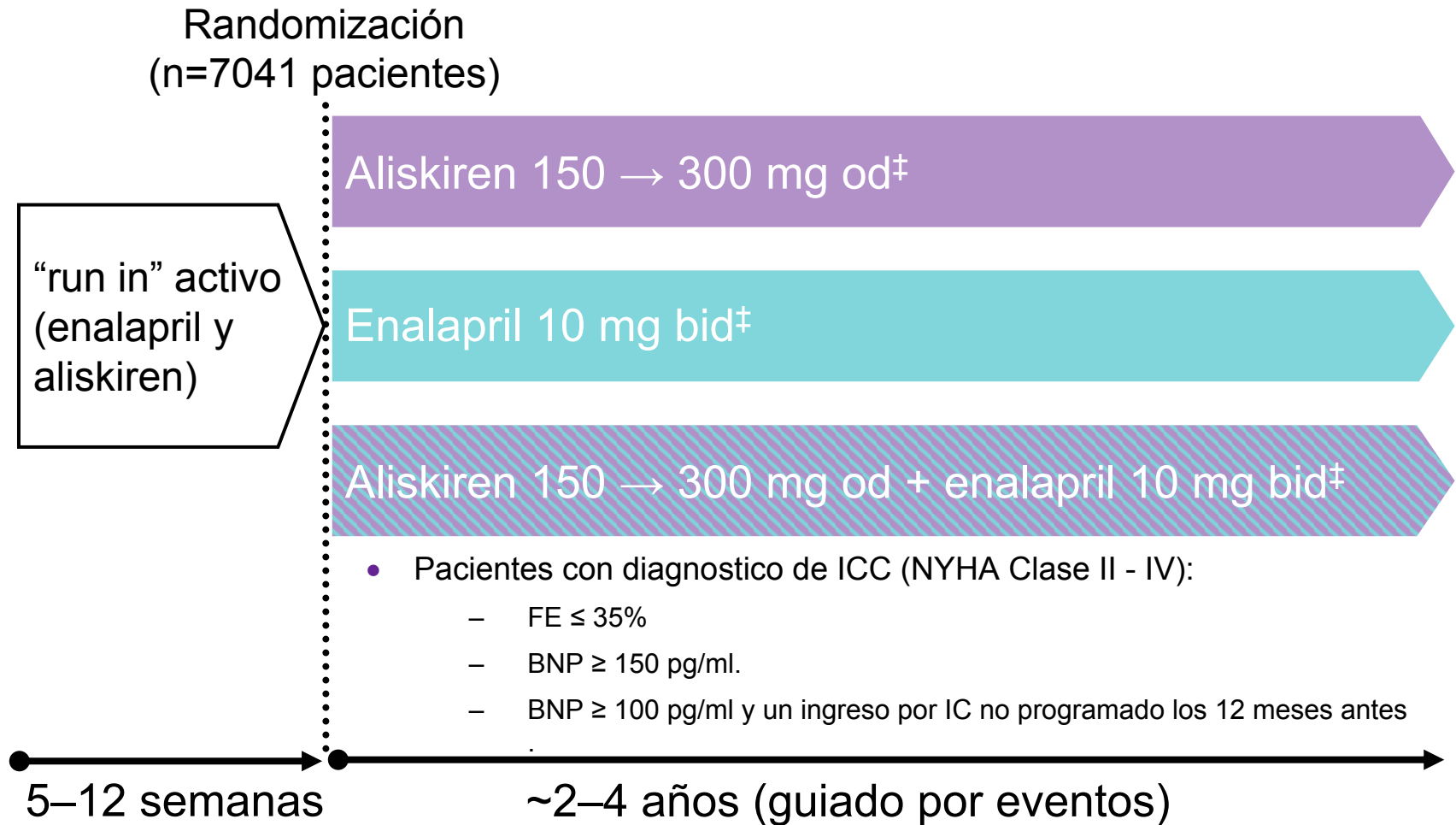
ATMOSPHERE:

Objetivos

- **Objetivo Primario:** investigar si
 1. La monoterapia con aliskiren es superior o no inferior a la monoterapia con enalapril
 2. La terapia combinada de aliskiren/enalapril es superior a la monoterapia con enalaprilretrasando el tiempo hasta la frecuencia de evento cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con IC crónica
- **Objetivos Secundarios:** investigar si
 - La monoterapia con aliskiren y/o la combinación aliskiren/enalapril es superior a la monoterapia con enalapril para disminuir los niveles de BNP
 - La monoterapia con aliskiren y/o la combinación de aliskiren/enalapril es superior a la monoterapia con enalapril mejorando el score de calidad de vida

ATMOSPHERE

diseño



[‡] Los pacientes serán estratificados en 2 subgrupos: aquellos que no toleran altas dosis de enalapril serán tratados con enalapril 5 mg bid

ATMOSPHERE:

Objetivos exploratorios

- Mortalidad total
- Endpoint compuesto cardiovascular:
 - Muerte CV
 - Hospitalización por IC
 - IM no fatal
 - Ictus no fatal
 - Muerte súbita resucitada.
- Cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a un año
- Endpoint compuesto de complicaciones renales definidas como:
 - Duplicación de creatinina sérica desde el basal
 - Inicio de enfermedad renal terminal (ESRD)
 - Muerte renal



Aliskiren TRIal ON Acute
heart failure o**UT**comes

Aliskiren

ASTRONAUT: Objetivos

- **Objetivo Primario:**

- Evaluar si aliskiren (añadido a la terapia estándar) retarda la incidencia de muerte cardiovascular o rehospitalización por IC a 6 meses, en pacientes que padecen un episodio de descompensación aguda de su insuficiencia cardíaca

ASTRONAUT:

Objetivos secundarios

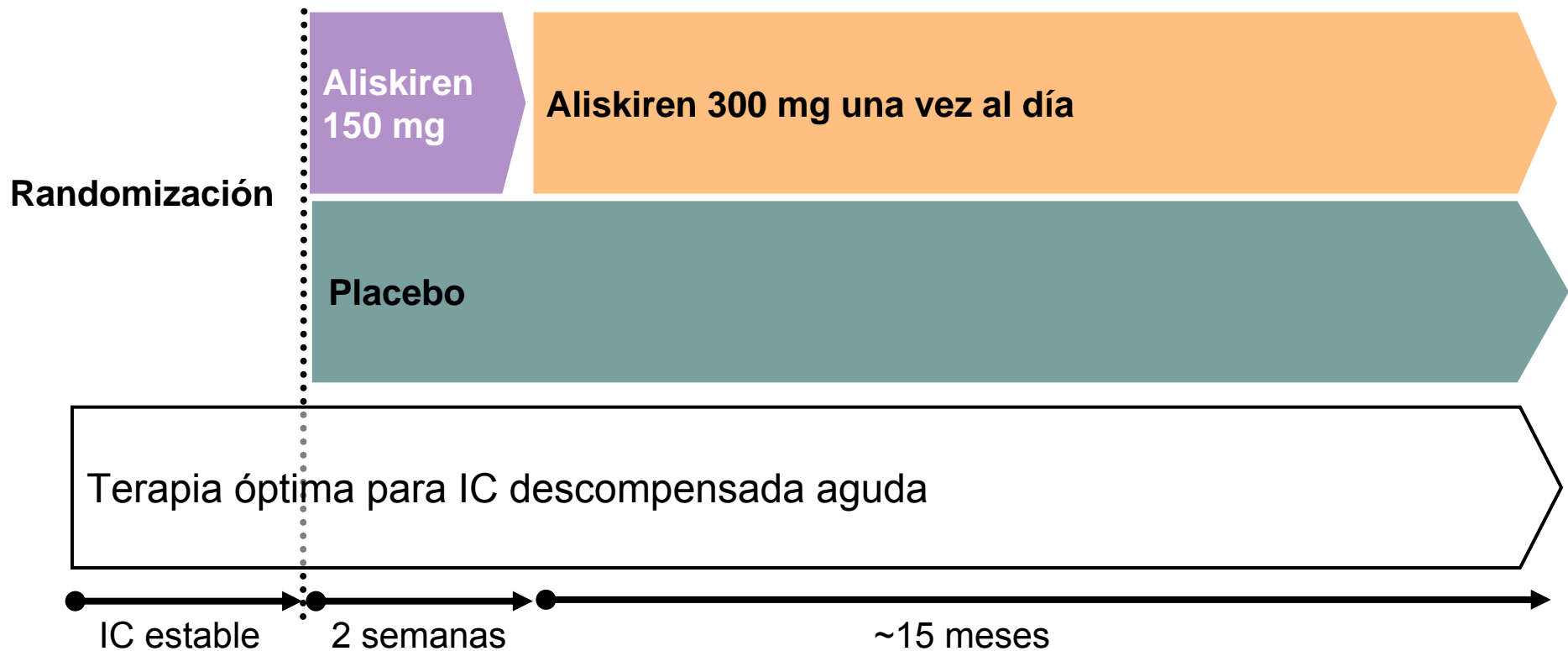
- **Objetivos Secundarios**

- Evaluar si aliskiren (añadido a la terapia estándar) retarda la incidencia de muerte cardiovascular o rehospitalización por IC hasta el final del estudio, en pacientes que padecen un episodio de descompensación aguda de su insuficiencia cardíaca
- Evaluar si aliskiren reduce el endpoint cardiovascular compuesto definido como tiempo hasta el primer evento cardiovascular (muerte cardiovascular, hospitalización por IC, MI no fatal, ictus no fatal, muerte súbita resucitada) en pacientes hospitalizados por IC agudamente descompensada.
- Evaluar si aliskiren reduce la mortalidad por todas las causas a los 6 meses y al final del estudio.
- Evaluar si aliskiren reduce los niveles de BNP/NTproBNP en pacientes hospitalizados por IC agudamente descompensada a 1 mes y a 6 meses.
- Evaluar si aliskiren mejora la calidad de vida (utilizando el cuestionario KCCQ).

ASTRONAUT Diseño

N de pacientes: 1782

- Pacientes hospitalizados por agravamiento de su IC.
- Pacientes con IC aguda con síntomas (disnea - NYHA Clase III-IV) y signos de sobrecarga (IY +, edema o crepitantes por auscultación o signos radiológicos) en hospitalizados
- FE < 40%
- BNP \geq 400 pg/ml
- Pacientes con historia de ICC (NYHA Clase II – IV) en tratamiento habitual.



Dirigido por eventos: 381 Endpoints primarios

Aliskiren, primer Inhibidor Directo de la Renina

- ❖ Inhibe el SRA en su punto de activación
- ❖ Único que reduce los niveles de Ang I, Ang II y la ARP
- ❖ Aliskiren fue tan efectivo como losartán en la reducción del IMVI en pacientes hipertensos con sobrepeso después de 36 semanas de tratamiento
- ❖ El porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos fue similar en los grupos tratados con aliskiren y con placebo en pacientes con IC.
- ❖ Aliskiren 150 mg redujo de manera significativa las concentraciones plasmáticas de BNP, NT-proBNP, los niveles de aldosterona urinaria y la ARP en comparación con placebo.
- ❖ Existen en marcha estudios que permitan valorar la eficacia de aliskiren en la IC aguda (ASTRONAUT) y crónica (ATMOSPHERE)





“No es feliz el que hace lo que quiere, sino el que quiere lo que hace”