



## Comisión de Evaluación de Medicamentos

# ALISKIREN en Hipertensión Arterial

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Aliskiren

**Indicación clínica solicitada:** Hipertensión Arterial

**Autores:** Nora Izko Gartzia

**Revisores:** Rafael Torres García, Carmen Pata Iglesias

**Diciembre de 2008**

**Nombre genérico:** Aliskiren

**Nombre comercial:** Rasilez®

**Laboratorio:** Novartis Farmacéutica

**Grupo terapéutico:** Inhibidores de la renina

**Código ATC:** C09XA

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** receta médica (aportación reducida)

**Vía de registro:** Centralizado

### Presentaciones y precio

| Código  | Forma farmacéutica y dosis | Nº unidades del envase | Coste por envase (€) | Coste por unidad PVP con IVA (€) |
|---------|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 659865  | Rasilez® 150 mg            | 28 comp                | 26,54                | 0,95                             |
| 6598665 | Rasilez® 300 mg            | 28 comp                | 42,46                | 1,52                             |

### 3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 3.1 Mecanismo de acción

El aliskiren es una molécula no peptídica que actúa como inhibidor de la renina, reduciendo la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, con la consiguiente reducción de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona. Como consecuencia produce una disminución de la presión arterial<sup>2</sup>.

Como el resto de fármacos que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona (IECA, ARA-II e inhibidores de la renina), provoca un incremento compensatorio en la concentración plasmática de renina (CR), pero a diferencia de los IECA y ARA-II, aliskiren inhibe la actividad plasmática de renina (APR)<sup>2</sup>.

#### 3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**EMEA:** Tratamiento de la hipertensión esencial (Autorizado 22/08/2007).

**FDA:** Tratamiento de la hipertensión, en monoterapia o junto con otros agentes antihipertensivos (6/03/2007).

#### 3.3 Posología, forma de preparación y administración

La dosis recomendada de aliskiren es de 150 mg vía oral una vez al día. Esta dosis puede aumentarse hasta 300 mg administrados, en una sola dosis diaria, si no se consigue un control adecuado de la presión arterial. Dosis superiores a los 300 mg no mejoran la eficacia y se han relacionado con el aumento de reacciones adversas gastrointestinales. El 85-90% del efecto antihipertensivo se alcanza a las 2 semanas de iniciar el tratamiento<sup>2,3</sup>.

La dosis debe administrarse con una comida ligera (sin grasas) una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. No debe ingerirse con zumo de pomelo<sup>3</sup>.

### **3.4 Farmacocinética**

**Absorción:** la biodisponibilidad oral es de alrededor del 2-3%, concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) se alcanza en 1-3 horas tras la administración. Cuando se toma con alimentos ricos en grasas el área bajo la curva (AUC) y la C<sub>máx</sub> disminuyen un 71 y 85% respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 5-7 días.

**Distribución:** tras la administración intravenosa, el volumen de distribución medio en el estado estacionario es de aproximadamente 135 litros, lo que indica que aliskiren se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. La unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderada (47-51%) e independiente de la concentración<sup>3</sup>.

**Metabolismo** Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis total administrada por vía oral. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4<sup>3</sup>.

**Excreción:** Aliskiren se elimina principalmente inalterado en las heces (78%), correspondiendo mayoritariamente a la fracción de dosis no absorbida. El fármaco absorbido se elimina principalmente por vía biliar. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en orina tras la administración oral. La semivida de eliminación es de aproximadamente 40 horas (rango 34-41 horas)<sup>2,4</sup>.

## 4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se efectúa una búsqueda bibliográfica en Pubmed con fecha 28 de octubre de 2008 con el criterio aliskiren e hipertensión, aplicando los límites “Humans”, y “Randomized Controlled Trial”, obteniéndose 18 resultados. Se seleccionan para el análisis los estudios que tienen por objetivo analizar la eficacia del fármaco. Además se evalúa también un estudio clínico comparativo con hidroclorotiazida citado en el informe EPAR de la EMEA (referencia 2323).

En los ensayos publicados encontramos ensayos de:

1. Aliskiren en monoterapia
  - 1.1. Estudios comparativos con placebo
  - 1.2. Estudios comparativos con hidroclorotiazida
  - 1.3. Estudios comparativos con IECA
  - 1.4. Estudios comparativos con ARA-II
2. Aliskiren en combinación comparado con otro(s) antihipertensivo(s)
  - 2.1. Aliskiren - Hidroclorotiazida
  - 2.2. Aliskiren + Ramipril
  - 2.3. Aliskiren + Losartán
  - 2.4. Aliskiren + Amlodipino

*Aquellos estudios en los que se contemplan varias comparaciones simultáneamente se analizan en el apartado que corresponde al objetivo principal del estudio.*

*Salvo que se especifique lo contrario las determinaciones de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se refieren a determinaciones realizadas en sedestación.*

*En los resultados de eficacia no se analizan los cambios que producen los fármacos evaluados en las concentraciones de renina y en la actividad plasmática de renina puesto que se desconoce la correlación que pueda tener en la prevención de eventos cardiovasculares (ver área de conclusiones).*

## 4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### 1. ENSAYOS CLÍNICOS DE ALISKIREN EN MONOTERAPIA

#### 1.1. ESTUDIOS COMPARATIVOS CON PLACEBO

##### Pool 2.007 (ref. EMEA 2203)<sup>5</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 8 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada (Países de Europa y EEUU).

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** 11 grupos de tratamiento: Aliskiren 75 mg, 150 mg, 300 mg, Valsartán 80 mg/160 mg, 320 mg, Aliskiren + Valsartán (75+80 mg)/ (150+160 mg), (300+320 mg), Valsartán + hidroclorotiazida (160+12,5) mg o placebo.

**Objetivo principal:** evaluar el cambio en la PAD de la monoterapia con aliskiren 75, 150 y 300 mg en comparación con placebo.

**Objetivos secundarios:** comparar el cambio en la presión arterial sistólica (PAS) del tratamiento activo respecto a placebo. La eficacia de las combinaciones de aliskiren/valsartán respecto a los componentes individuales en monoterapia y en comparación con valsartán/hidroclorotiazida se consideró como objetivo secundario.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con hipertensión leve moderada (PAD  $>95$  mmHg) tras suspender su tratamiento antihipertensivo habitual y recibir placebo durante 3-4 semanas.

**Criterios de exclusión:** embarazo, lactancia, hipertensión severa (PAD  $\geq 110$  o PAS  $\geq 180$  mmHg), hipertensión (HTA) secundaria, diabetes mellitus (DM) tipo 1, DM tipo 2 mal controlada (HbA1c  $> 8\%$ ), antecedentes de enfermedad cardíaca o cerebrovascular grave, antecedentes de enfermedades graves o condiciones médicas o quirúrgicas que puedan alterar la farmacocinética del fármaco.

**Seguimiento:** semanas 1, 2, 4, 6 y 8. Se estima la media de tres determinaciones de PAS y PAD obtenidas con un esfigmomanómetro estándar.

**Nº de pacientes:** 1.123 aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes con al menos una determinación de PA posterior a la basal durante la fase doble ciego) (ITT n=1.117).

##### Resultados

|                               | Aliskiren 75 mg<br>(n=177) | Aliskiren 150 mg<br>(n=177) | Aliskiren 300 mg<br>(n=175) | Placebo mg<br>(n=176) | Diferencias   |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|---|
| <b>Resultado principal</b>    |                            |                             |                             |                       | <b>Alisk 300 /Plac.:</b>  |
| Cambio en la PAD (mmHg)       | -10,3 (0,62)               | -10,3 (0,62)                | -12,3 (0,62)                | -8,6(0,62)            | -3,67(0,87<br>p<0,0001<br>Aliskiren 75 y<br>150 mg NS<br>respecto a<br>placebo.   |
| <b>Resultados secundarios</b> |                            |                             |                             |                       | <b>Alisk 300 /Plac.:</b>  |
| Cambio en la PAS (mmHg)       | -12,1 (0,96)               | -12,1(0,95)                 | -15,0 (0,96)                | -10,0 (0,96)          | -5,08(1,34<br>(p=0,0001)<br>Aliskiren 75 y<br>150 mg NS<br>respecto a<br>placebo. |

**NS:** diferencias estadísticamente no significativas.

##### Observaciones:

- Aliskiren 150+ valsartán 160 mg y Aliskiren 300/Valsartán 320 mg no fueron superiores a Valsartán 160/HCTZ 12,5 mg.
- Una de las limitaciones del estudio fue la elevada respuesta a placebo, uno de los factores que podría intervenir según los autores es la pequeña proporción que representa el grupo placebo respecto al total de pacientes incluidos.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de PAS y PAD al comparar aliskiren 75 /valsartán 80 mg frente a valsartán 80 mg; aliskiren 150 mg /valsartán 160 mg respecto a valsartán 160 mg, ni entre aliskiren 300 mg/valsartán 320 mg frente a valsartán 320 mg<sup>2</sup>.

### Oh BH 2.007 (ref. EMEA 2308)<sup>6</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 8 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg, 300 mg, 600 mg o placebo (administración vo c/24 horas). Al finalizar se incluían en una fase de 2 semanas de seguimiento sin tratamiento.

**Objetivo principal:** evaluar la reducción de PAD con aliskiren a 150, 300 y 600 mg respecto a placebo.

**Objetivos secundario:** evaluar la reducción en la PAS; relación dosis respuesta; perfil de MAPA; % de respondedores; % de pacientes con adecuado control de PA, efecto sobre CR y ARP; eficacia y seguridad y efecto de la suspensión del tratamiento.

**Criterios de inclusión:** pacientes de  $\geq 18$  años, con HTA leve-moderada ( $PAD \geq 95$  y  $< 110$  mmHg). Se aleatorizaron los pacientes que cumplían criterios de HTA tras 2 semanas de suspender el tratamiento habitual y 2-4 semanas de período de simple ciego con placebo.

**Criterios de exclusión:** hipertensión grave ( $PAD \geq 110$  mmHg) o secundaria, antecedentes de enfermedad cerebrovascular o cardíaca grave, DM mal controlada ( $Hb1ac > 9\%$ ) o condiciones que puedan alterar la farmacocinética de aliskiren.

**Seguimiento:** semanas 2, 4, 6 y 8. Tras finalizar la fase doble ciego seguimiento a los 4 días y a las 2 semanas de finalizar. Media de tres determinaciones de PAS y PAD obtenidas con un esfigmomanómetro estándar a las 24 horas de la última dosis. Se utilizó la MAPA en un subgrupo de pacientes.

**Nº de pacientes:** 672 aleatorizados; en la fase final de 2 semanas sin tratamiento entraron 608.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (al menos una determinación de las variables de eficacia tras inicio de la fase doble ciego). (ITT n=662)

#### Resultados

|  | <b>Aliskiren 150 mg<br/>(n=172)</b> | <b>Aliskiren 300 mg<br/>(n=169)</b> | <b>Aliskiren 600 mg<br/>(n=166)</b> | <b>Placebo<br/>(n=165)</b> | <b>Diferencias</b>                                  |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Resultado principal</b>               |                                     |                                     |                                     |                            |   |
| Reducción PAD (mmHg)                     | 10,3(0,63)                          | 11,1(0,64)                          | 12,5 (0,64)                         | 4,9 (0,64)                 | <b>Aliskiren superior a placebo<br/>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Resultados secundarios</b>            |                                     |                                     |                                     |                            |   |
| Reducción PAS (mmHg)                     | 13,0 (1,01)                         | 14,7(1,02)                          | 15,8(1,02)                          | 3,8(1,02)                  | <b>Aliskiren superior a placebo<br/>p&lt;0,0001</b> |
| % pacientes controlados (PA<140/90 mmHg) | 35,9%                               | 41,6%                               | 46,4%                               | 20,3%                      | <b>Aliskiren superior a placebo<br/>p&lt;0,001</b>  |

#### Observaciones:

- No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de 300 y 600 mg de aliskiren .
- El 70-80% de la disminución de la PA se observó en la 2ª semana y alcanzándose el efecto máximo para la 4ª semana.
- La magnitud de la disminución de PA fue inferior en raza negra.
- No se detectó efecto rebote al suspender el tratamiento.

### Oparil S 2007 (ref. EMEA 2327)<sup>7</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo en pacientes con hipertensión esencial en estadios leve-moderada de 8 semanas de duración (EEUU, Alemania, España).

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg, valsartán 160 mg, aliskiren/valsartán 150/160 mg o placebo (administración vía oral c/24h). A partir de la cuarta semana doblan la dosis hasta la finalización del estudio.

**Variable principal de eficacia:** cambio en la PAD desde el inicio hasta la finalización de tratamiento con aliskiren frente a placebo.

**Variables secundarias de eficacia:** cambios en PAS, % de pacientes respondedores (PAD < 90 mmHg y/o reducción de  $\geq 10$  mmHg respecto al valor basal), % de pacientes controlados (PA <140/90 mmHg), cambios en la PA determinada con MAPA, cambios en parámetros analíticos (CR, ARP, aldosterona).

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con HTA esencial en estadios leve-moderada (PAD  $\geq$  HTA 95 a 110 mmHg), que tras 1-2 semanas de período lavado y 3-4 semanas de simple ciego con placebo, presentaban una PAD diurna (MAPA de 8h) > 90 mmHg eran aleatorizados a alguno de los grupos de tratamiento.

**Criterios de exclusión:** enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave, u otras enfermedades con riesgo vital.

**Seguimiento:** basal y semanas 2, 4, 6 y 8. Determinación de PA: media de las 3 determinaciones de PA obtenidas en intervalos de 1-2 minutos con un esfigmomanómetro de mercurio estándar). Los pacientes que en algún momento del estudio presentaron una PAS  $\geq 180$  mmHg y/o PAD  $\geq 110$  mmHg eran retirados del estudio. Se realizaron MAPA de 24h al inicio y a las 8 semanas (o en el momento de la retirada) en los centros con experiencia en esta técnica.

**Nº de pacientes:** 1.797 pacientes aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados con al menos una determinación de PA posterior al inicio de la fase doble ciego). (ITT n=1.776)

#### Resultados

|  | <b>ALISK</b><br>(n =430) | <b>VALS</b><br>(n=453) | <b>ALISK/VALS</b><br>(n=438) | <b>Placebo</b><br>(n =455) | <b>Diferencias</b>  |
|--|--------------------------|------------------------|------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Resultado principal</b><br>Cambios PAD (mmHg)               | -9                       | -9,7                   | -12,2                        | -4,1                       | <b>Alis/Vals &gt; Alisk, Vals y placebo</b><br>(p<0,0001)<br><b>Alisk &gt; placebo</b> (p<0,0001)<br><b>Valsartán &gt; placebo</b> (p<0,0001) |
| <b>Resultados secundarios de interés</b><br>Cambios PAS (mmHg) | -13                      | -12,8                  | -17,2                        | -4,6                       | <b>Alis/Vals &gt; Alisk, Vals y placebo</b><br>(p<0,0001)<br><b>Alisk &gt; placebo</b> (p<0,0001)<br><b>Valsartán &gt; placebo</b> (p<0,0001) |
| % pacientes controlados<br>(PA < 140/90 mmHg)                  | 37                       | 34                     | 49                           | 16                         | <b>Alisk/Vals &gt; Alisk, Vals y Placebo</b>  |

#### Observaciones:

- MAPA: la combinación es estadísticamente superior a los componentes individuales, ambos fármacos en monoterapia fueron estadísticamente superiores a placebo.

### **Kushiro K 2006 (ref. EMEA 1201)<sup>8</sup>**

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 8 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada (País: Japón).

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** con aliskiren 75 mg, 150 mg, 300 mg o placebo (administración c/24h VO en todos los grupos).

**Objetivo principal:** cambio en la PAD que produce aliskiren en comparación con placebo al final del estudio.

**Objetivos secundarios:** cambio en la PAS al finalizar el estudio, % de pacientes que responden (PAS menor de 90 mmHg y/o reducción de  $\geq 10$  mmHg) y relación dosis-respuesta.

**Criterios de inclusión:** pacientes entre 20 y 80 años con PAD  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg en el momento de aleatorización, tras haber entrado en una fase simple ciego con placebo durante 4 semanas previas.

**Criterios de exclusión:** hipertensión grave (PAD  $\geq 110$  mmHg o PAS  $\geq 180$  mmHg), hipertensión secundaria o maligna, DM tipo 1 o DM tipo 2 en tratamiento con insulina o mal controlados (HbA1c  $> 8\%$ ), enfermedad cardíaca, hepática, renal o cerebrovascular grave, alergia clínicamente relevante; antecedentes de pancreatitis, tumores malignos en los últimos 5 años, enfermedades autoinmunes, anemia, gota, hipertiroidismo, deshidratación, embarazo o tratamiento para úlceras gástricas o duodenales y pacientes que han ingerido otros productos de investigación el último año.

**Seguimiento:** semanas 2, 4, 6 y 8. Media de tres determinaciones de PAD obtenidas con el monitor de PA Omron HEM-907.

**Nº de pacientes:** 445 aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.

#### **Resultados**

|  | <b>Aliskiren 75 mg<br/>(n=115)</b> | <b>Aliskiren 150 mg<br/>(n= 112)</b> | <b>Aliskiren 300 mg<br/>(n=113)</b> | <b>Placebo<br/>(n=115)</b> | <b>Diferencias</b>                               |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--|
| <b>Resultado principal</b><br>Reducción PAD (mmHg)               | -7,22 (0,75)                       | -7,75 ( 0,76)                        | -10,72 (0,75)                       | -3,26( 0,75)               | <b>Aliskiren &gt;<br/>placebo<br/>p&lt;0,001</b> |
| <b>Resultados secundarios de interés</b><br>Reducción PAS (mmHg) | -8,57(1,17)                        | -8,72(1,17)                          | -14,09(1,18)                        | -2,85(1,17)                | <b>Aliskiren &gt;<br/>placebo<br/>p&lt;0,001</b> |

#### **Observaciones:**

- Los pacientes tenían un IMC de 25,1 Kg/m<sup>2</sup>, bastante inferior a los de otros estudios por lo que la respuesta a dosis de 75 mg/24h puede considerarse como un hecho excepcional<sup>8</sup>.



## 1.2. ESTUDIOS COMPARATIVOS CON HIDROCLOROTIAZIDA

### Schmieder 2007(ref. EMEA 2323)<sup>9</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo de 26 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Aliskiren 150 mg/día o el Hidroclorotiazida (HCTZ) 12,5 mg/día durante 3 semanas. Aumento posterior de dosis a 300 mg/día de aliskiren y 25 mg de HCTZ. Se permitía la adición de amlodipino si no se conseguía control de PA.

**Variable principal de eficacia:** cambio en la PAD a las 26 semanas de tratamiento.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con HTA, (PAD90–109 mmHg). Tras un periodo de lavado de 2 semanas y 2-4 semanas de fase simple ciego con placebo los pacientes eran aleatorizados.

**Nº de pacientes:** 1124 aleatorizados.

#### Resultados

| Variable evaluada en el estudio           | Aliskiren<br>(n=560) | Hidroclorotiazida<br>(n=547) | Diferencias                                    |
|---|----------------------|------------------------------|--|
| <b>Resultado principal</b>                |                      |                              |  |
| Reducción PAS (sem 26)                    | -20,3                | -18,6                        | Alisk > HCTZ Dif=1,7 mmHg (p<0,05)             |
| Reducción PAD (sem 26)                    | 14,2                 | 13,0                         | Alisk > HCTZ Dif= 1,2 mmHg(p<0,01)             |
| <b>Resultados secundarios</b>             |                      |                              |  |
| % pacientes controlados<br>(<140/90 mmHg) | 67,3%                | 64,0%                        | No diferencias estadísticamente significativas |

#### Observaciones:

- En los resultados de la semana 52 aliskiren 300 mg no es inferior a HCTZ 25 en la reducción de PAS (aliskiren tiene una reducción únicamente 0,9 mmHg superior) y sí en la reducción de PAD (reducción de 1 mmHg adicional).

### 1.3. ESTUDIOS COMPARATIVOS CON IECA

#### Andersen 2007 (ref. EMEA 2306)<sup>10</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de grupos paralelos controlado con placebo de 26 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg o ramiprilo 5 mg (vía oral c/24h). Las dosis podrían aumentarse hasta 300 mg de aliskiren o 10 mg de ramiprilo, así como la posterior adición de hidroclorotiazida 12,5 mg (pudiendo aumentarse hasta 25 mg) si en las semanas 6, 12, 18 y 21 no se alcanzaba un buen control de la PA (<90/140 mmHg). Tras finalizar la fase doble ciego de 26 semanas, los pacientes fueron aleatorizados a una nueva fase doble ciego de continuación con su tratamiento inicial o placebo de 4 semanas de duración.

**Variable principal de eficacia:** cambio en la PAD a las 26 semanas de tratamiento.

**Variables secundarias de eficacia:** cambios en la PAS a las 26 semanas de tratamiento, cambios en PAS y PAD en las semanas 6 y 12 (comparan aliskiren y ramiprilo en monoterapia), % de pacientes controlados (<140/90 mmHg) en las semanas 6, 12 y 26.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con PAD  $\geq 95$  mmHg y <110 mmHg en el momento de la aleatorización, tras 2 semanas sin período de lavado del tratamiento antihipertensivo previo y una fase simple ciego con placebo de hasta 4 semanas.

**Criterios de exclusión:** hipertensión grave (PAD  $\geq 110$  mmHg o PAS  $\geq 180$  mmHg), HTA secundaria, retinopatía hipertensiva, antecedentes de enfermedad cerebrovascular o cardíaca grave, DM tipo 1 o tipo 2 mal controlada (Hb1ac > 9%), embarazo, lactancia o condiciones que puedan alterar la farmacocinética de aliskiren.

**Seguimiento:** media de la determinación de 3 valores PA, a las 24 horas de la última dosis, con esfigmomanómetro estándar, las semanas 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 26. Después semanalmente durante la fase final de 4 semanas.

**Nº de pacientes:** 842 aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados con al menos una determinación de eficacia posterior a la aleatorización). (N para ITT= 832)

#### Resultados

| Variable evaluada en el estudio        | Aliskiren (n=414) | Ramipril (n=418) | Diferencias                                   |
|--|-------------------|------------------|---|
| <b>Resultado principal</b>             |                   |                  |   |
| Reducción PAS (sem 26)                 | -17,9 (0,7)       | -15, 2 (0,6)     | Alisk >Rami Dif =-2,7(-2,6 a -2,8) (p=0,0036) |
| Reducción PAD (sem 26)                 | -13,2 (0,4)       | -12,0 (0,4)      | Alisk > Ram Dif=-1,2 (-1,1 a -1,3) (p=0,025)  |
| <b>Resultados secundarios</b>          |                   |                  |   |
| % pacientes controlados (<140/90 mmHg) | 61,4%             | 53,1%            | RAR= 8,2% (1,5 a 14,9)<br>NNT = 13 (7-67)     |

#### Observaciones:

- En los subgrupos de pacientes que sólo recibieron mono terapia durante las 26 semanas con monoterapia las diferencias fueron favorables para aliskiren respecto a ramiprilo.
- El % de pacientes de ramiprilo que requirieron adición de hidroclorotiazida fue superior al del grupo de aliskiren (49,5% frente al 46,1%), la diferencia no alcanzo diferencias estadísticamente significativas.
- En el análisis post-hoc por subgrupos de pacientes con síndrome metabólico, obesidad o diabetes las disminuciones medias en PAS y PAD en ambos grupos de tratamiento fueron similares a los de la población del estudio, aunque las reducciones de presión arterial con ramiprilo fueron algo superiores en el grupo de pacientes diabéticos.
- Tras la suspensión de tratamiento los pacientes en tratamiento con ramipril alcanzaban en una semana los valores de 140/90 mmHg, en comparación con los de aliskiren que tardaban 4 semanas en hacerlo.

### Verdecchia 2007 (ref. EMEA 2324)<sup>11</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (España, Austria, Francia, Japón, Suiza, Italia, Argentina, Japón), doble ciego, de grupos paralelos y de 8 semanas de duración en pacientes hipertensos mayores de 65 años.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 75 mg/150 mg/300 mg y lisinopril 10 mg (todos vía oral c/24h). Los pacientes aleatorizados a la dosis de 300 mg de aliskiren recibieron 150 mg durante las dos primeras semanas.

**Variable principal de eficacia:** evaluar la reducción de la PAS ambulatoria media de 24h a las 8 semanas de tratamiento.

**Variabes secundarias de eficacia:** cambio en la PAD ambulatoria media de 24h, cambios en la PA ambulatoria diurna y nocturna, % de pacientes controlados.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 65$  años con hipertensión esencial (PAS  $\geq 145$  mmHg y  $< 180$  mmHg) en el momento de la aleatorización (tras haber dejado tratamiento habitual durante 1-2 semanas y entrar en una fase de simple ciego de 2-4 semanas con placebo). Además los pacientes debían tener una PAS determinada con MAPA  $\geq 135$  mmHg basal y mostrar una reducción  $\leq 15$  mmHg en el momento de la aleatorización. Al menos el 50% de los pacientes debían tener edad  $\geq 75$  años.

**Criterios de exclusión:** PAS  $< 65$  mmHg, hipertensión severa (PAD  $\geq 110$  y/o PAS  $\geq 180$  mmHg), hipertensión secundaria, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave, DM tipo 1 o DM tipo 2 mal controlada (HbA<sub>1c</sub>  $> 8\%$ ), insuficiencia renal, alteraciones electrolíticas, condiciones médicas o quirúrgicas que interfirieran con la farmacocinética de aliskiren, Puesto que se emplea la MAPA se excluyen trabajadores de turno de noche.

**Seguimiento:** MAPA de 24 horas basal y a las 8 semanas (o tras un abandono prematuro). (Spacelabs 90207).

**Nº Pacientes:** 355 aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes que al menos tienen una medida de eficacia posterior a la incorporación en la fase doble ciego) (n ITT= 300).

#### Resultados

|   | <b>Aliskiren 75 mg<br/>(n=74)</b> | <b>Aliskiren 150<br/>mg (n= 73)</b> | <b>Aliskiren 300 mg<br/>(n=80)</b> | <b>Lisinopril 10<br/>mg (n=73)</b> | <b>Diferencias</b>                                 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| <b>PAS basal</b><br>Reducción PAS con MAPA                                  | 147,6 (13,4)<br>-8,4 (0,8)        | 148,0 (9,6)<br>- 7,1 (0,8)          | 146,7 (9,1)<br>-8,7 (0,8)          | 149,2 (10,3)<br>-10,2 (0,9)        | Lisinopril ><br>aliskiren 150 mg<br>( $p < 0,01$ ) |
| <b>Resultados secundarios</b><br><b>PAD Basal</b><br>Reducción PAD con MAPA | 84,1 (10,7)<br>-4,5 (0,5)         | 82,9 (9,5)<br>-3,6 (0,5)            | 84 (8,8)<br>-3,9 (0,5)             | 84,0 (8,9)<br>-6,3 (0,5)           | Lisinopril ><br>aliskiren<br>( $p < 0,05$ )        |

#### Observaciones:

- *Diferencias demográficas: mayor incidencia de hipertensión sistólica en el grupo de aliskiren 75 mg, mayor duración de la hipertensión en los pacientes de aliskiren 150 mg y menor % de diabéticos en el grupo lisinopril, mayor porcentaje de non-dippers (pacientes en los que la reducción de presión arterial durante el período de descanso es inferior al 10% respecto al período de actividad ) en el grupo lisinopril.*
- *Las diferencias entre las distintas dosis de aliskiren en cuanto a la reducción de PAS y PAD ambulatorias no fueron estadísticamente significativas.*
- *Aunque citan que el % de pacientes que alcanzan el control de PA es superior cuanto más alta es la dosis de aliskiren no se especifican los datos del grupo de lisinopril.*
- *Los autores atribuyen los mejores resultados con lisinopril a las diferencias demográficas entre los grupos de tratamiento: PAS basal superior en el grupo lisinopril (cambios absolutos superiores), mayor proporción de no-dippers (muestran mayores reducciones de PA) y menor proporción de diabéticos (resistentes al tratamiento).*

### Strasser 2007 (ref. EMEA 2303)<sup>12</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, con control activo de 8 semanas de duración en pacientes con hipertensión grave no complicada. (Países: España, Alemania, Hungría)

**Variabes secundarias:** Cambio en la PAD y PAS.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg/24h o lisinopril 20 mg/24h vía oral. A los pacientes con PAD $\geq$ 110 mmHg o PAS  $\geq$  180 mmHg tras la 1ª semana o con PAD $\geq$  95 mmHg o PAS  $\geq$  160 mmHg tras la segunda la dosis se doblaba (aliskiren 300 mg o lisinopril 40 mg). El incremento de dosis en el resto de pacientes se hacía al finalizar la semana 4 si la PA no era  $<$  a 140/90 mmHg. Se permitió la adición de HCTZ 25 mg si PAD  $\geq$  95 mmHg o PAS  $\geq$  140 a la 6ª semana.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq$  18 años, con **hipertensión grave no complicada** (PAD  $\geq$  105 y  $<$ 120 mmHg). Tras un período de lavado de 3 días los pacientes que cumplían el criterio eran aleatorizados y los que tenían PA  $\geq$  85 y  $<$ 110 mmHg entraban en fase simple ciego con placebo durante 1-3 semanas, se monitorizaban cada semana y si cumplían criterios se aleatorizaban. Los pacientes con PAD  $\geq$  120 y/o PAS  $\geq$ 200 mmHg en el período de lavado o placebo se excluían del estudio.

**Criterios de exclusión:** hipertensión secundaria, tratamiento antihipertensivo con más de tres clases de medicamentos, DM que requiera tratamiento insulínico, DM tipo 2 mal controlada (HbA1c $>$ 8%), enfermedades cardíacas o cardiovasculares u otras enfermedades graves y condiciones médicas o quirúrgicas que puedan comprometer la farmacocinética de los medicamentos, además de contraindicaciones a los fármacos en estudio.

**Seguimiento:** semanas 1, 2, 4, 6 y 8. Media de 3 determinaciones de PA realizadas con un esfigmomanómetro estándar

**Análisis:** análisis por intención de tratar modificado (todos los pacientes aleatorizados que al menos tienen una determinación de eficacia post-basal).

#### Resultados

|                      | <b>Aliskiren (n=125)</b> | <b>Lisinopril (n=58)</b> | <b>Diferencias</b>                               |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Cambio en PAD (mmHg) | -18,5 (8,7)              | -20,1 (7,9)              | <b>Alisk = Lisi</b><br>-1,7 mmHg(-1,0 a 4,4) NS  |
| Cambio en PAS (mmHg) | -20,5( 15,3)             | -22,3 (14,6)             | <b>Alisk = Lisi</b><br>-2,8 mmHg (-1,7 a 7,4) NS |

#### Observaciones:

- El estudio no tiene poder estadístico suficiente para realizar comparaciones de eficacia, el objetivo principal del estudio era evaluar la seguridad.
- Al final del estudio el 53,6% de los pacientes con aliskiren recibían también hidroclorotiazida frente al 44,8% en el grupo de lisinopril.

#### 1.4. ESTUDIOS COMPARATIVOS CON ARA-II

##### Stanton et Al 2003 <sup>13</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico doble ciego, de grupos paralelos con comparador activo de 4 semanas de duración en pacientes hipertensos. (País: Irlanda),

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg o losartán 100 mg (administrados todos vía oral c/24h).

**Variable principal de eficacia:** reducción de PAS determinada mediante MAPA a las 4 semanas de tratamiento.

**Variables secundarias de eficacia:** cambio en la PAD, actividad de renina plasmática.

**Criterios de inclusión:** pacientes de 21 a 70 años con PAS (determinada con MAPA)  $\geq$  140 mmHg tras 1-3 semanas de período de lavado. A la semana se determinó la PA basal, también con MAPA.

**Criterios de exclusión:** pacientes que no podían dejar su tratamiento antihipertensivo habitual o que tuviesen hipertensión secundaria, hipertensión maligna, diabetes mellitas, enfermedad coronaria o condiciones médicas o quirúrgicas que pudieran interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del aliskiren.

Seguimiento: MAPA a las 4 semanas de tratamiento (Spacelabs 90207)..

**Nº de pacientes:** 226 pacientes aleatorizados.

**Tipo de análisis:** para el análisis de eficacia se empleó un análisis por intención de tratar que incluyó a todos los pacientes que tenían determinaciones de PA con MAPA basal y final (n=197).

##### Resultados

|                              | <b>Aliskiren 37,5 mg</b><br><b>N=39</b> | <b>Aliskiren 75 mg</b><br><b>N= 41</b> | <b>Aliskiren 150 mg</b><br><b>N= 41</b> | <b>Aliskiren 300 mg</b><br><b>N=49</b> | <b>Losartán 100 mg</b><br><b>N= 36</b> |
|------------------------------|---|--|---|--|--|
| <b>Resultado secundarios</b> |   |  |   |  |  |
| Cambio en la PAS (mmHg)      | -4,3 (17,8)                             | -4,1(16,9)                             | -10,0(17,0)                             | -11,8(14,9)                            | -11,4(19,2)                            |
| Cambio en la PAD (mmHg)      | -1,9 (17,8)                             | -0,2 (12,4)                            | -2,2 (10,0)                             | -5,7 (11,0)                            | -5,5 (10,7)                            |

##### Observaciones:

- Los valores de la variable principal de eficacia (cambios en la PAS diurna determinada con MAPA) están reflejados en una gráfica sin que los autores detallen los valores.
- La reducción de PAS ambulatoria diurna obtenida con losartán 100 mg fue estadísticamente superior a aliskiren 37,5 mg pero no al resto de dosis de aliskiren.
- Las dosis de 150 mg y 300 mg de aliskiren fueron estadísticamente superiores a la de 37,5 mg.
- El efecto de aliskiren fue mayor en los pacientes con PAS basal superior, y en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento anti-hipertensivo previo. El tratamiento con aliskiren 300 mg y con losartán 100 mg produjo mayores reducciones de la PA sistólica en pacientes con niveles basales de ARP más elevados.

### Gradman 2005 (ref. EMEA 2201)<sup>14</sup>

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 8 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg, 300 mg, 600 mg, irbesartán 150 mg, placebo (administrados vía oral c/24h).

**Variable principal de eficacia:** cambio en la PAD a las 8 semanas de tratamiento.

**Variabes secundarias:** cambio en la PAS, relación dosis respuesta, relación pico-valle, efecto de la suspensión de tratamiento, eficacia y seguridad.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con hipertensión esencial leve-moderada (PAD  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg), tras 2 semanas de periodo de lavado y una fase de simple ciego con placebo de 2-4 semanas.

**Criterios de exclusión:** PAD  $\geq 110$  o PAS  $\geq 180$  mmHg, hipertensión secundaria, DM tipo 1, DM tipo 2 mal controlada (HbA<sub>1c</sub>  $> 8\%$ ), antecedentes de enfermedad cardiovascular, cáncer u otras enfermedades graves, y cualquier condición médica o quirúrgica que pueda afectar a la farmacocinética de los fármacos en estudio.

**Seguimiento:** semanas 2,4, 6 y 8 (semana 8,5 en una muestra de pacientes), media de 3 de determinaciones de PA con esfigmomanómetro estándar.

**Nº de pacientes:** 652 pacientes.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes que al menos tienen una medida de eficacia posterior a la incorporación en la fase doble ciego) (n de ITT: 649).

#### Resultados

|  | <b>Aliskiren<br/>150 mg<br/>(n=127)</b> | <b>Aliskiren<br/>300 mg<br/>(n=130)</b> | <b>Aliskiren<br/>600 mg<br/>(n=130)</b> | <b>Irbesartán<br/>150 mg<br/>(n=134)</b> | <b>Placebo<br/>(n=131)</b> | <b>Diferencias</b>   |
|--|---|---|---|--|----------------------------|--|
| <b>Resultado principal</b>                           |   |   |   |  |                            |  |
| Cambio PAD (mmHg)                                    | -9,28 (0,76)                            | -11,77 (0,75)                           | -11,50 (0,75)                           | -8,88 (0,74)                             | -6,34 (0,75)               | Aliskiren (150,300 600 mg) e Irbesartán > placebo.<br><b>Aliskiren 150=Irbesartán 150 mg (p=0,69)</b><br>Aliskiren 300 mg y 600 mg > irbesartán 150 mg(p<0,05) |
| <b>Resultados secundarios de interés</b>             |   |   |   |  |                            |  |
| Cambio PAS (mmHg)                                    | -11,36 (1,25)                           | -15,76 (1,23)                           | -15,73 (1,23)                           | -12,50 (1,21)                            | -5,29 (1,23)               | Aliskiren (150,300 600 mg) e Irbesartán > placebo.<br><b>Aliskiren (150,300 ó 600 mg) = Irbesartán 150 mg</b>  |
| <b>% pacientes controlados (PA &lt; 140/90 mmHg)</b> | 37,8                                    | 50                                      | 45,7                                    | 33,8                                     | 20,8                       | Aliskiren e irbesartán > Placebo (p<0,05)<br><b>Aliskiren 150 mg = Irbesartán 150 mg</b><br>Aliskiren 300 y 600 mg > Irbesartán 150 mg (p<0,05)                |

#### Observaciones:

La reducción de PA con aliskiren es dosis dependiente hasta los 300 mg, dosis superiores no aumentan el efecto.

## 2. ENSAYOS CLÍNICOS DE ALISKIREN EN COMBINACIÓN

### 2.1. ALISKIREN + HIDROCLOROTIAZIDA

#### Villamil 2007 (ref. EMEA 2204)<sup>15</sup>

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo de 8 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** placebo, aliskiren (75, 150 ó 300 mg), HCTZ (6,25, 12,5 ó 25 mg) o una combinación de ambos (todas las combinaciones excepto aliskiren/HCTZ 300/6,25 mg),

**Variabes principales de eficacia:** comparar el cambio en la PAD que produce aliskiren 75, 150 y 300 mg con respecto a placebo; comparar el cambio en la PAD que produce aliskiren+hidroclorotiazida respecto a los componentes por separado.

**Variabes secundarias de eficacia:** comparar el cambio en la PAS que produce aliskiren 75, 150 y 300 mg con respecto a placebo; comparar el cambio en la PAS que produce aliskiren + hidroclorotiazida respecto a los componentes por separado. Además: valorar la relación dosis respuesta, % de pacientes que responden (PAD < 90 y/o con reducción de ≥10 mmHg respecto al valor basal), % de pacientes controlados (PAD < 90 mmHg y PAS <140 mmHg), eficacia y seguridad de aliskiren solo y junto con hidroclorotiazida, y los efectos del tratamiento en la concentración de renina y actividad plasmática de renina.

**Criterios de inclusión:** pacientes ≥ 18 años con HTA leve-moderada (PAD > 0 = 95 y < 110 mmHg). Tras suspender una semana el tratamiento previo y entrar en fase de placebo de 2 semanas, los pacientes que cumplían los criterios de inclusión eran aleatorizados y los que los que no cumplían continuaban 2 semanas más con placebo y se revaloraba su inclusión.

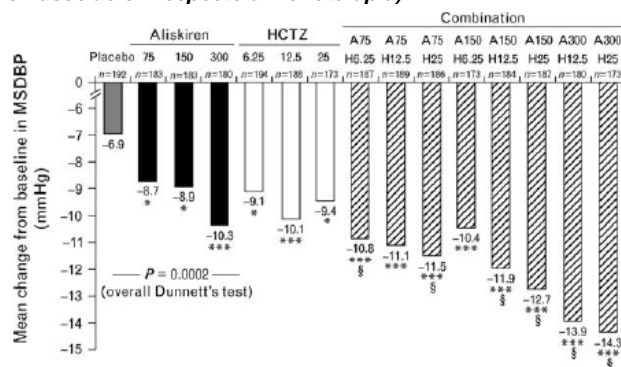
**Criterios de exclusión:** embarazo, lactancia, hipertensión grave (PAD ≥110 mmHg y/o PAS ≥180 mmHg), hipertensión secundaria, DM mal controlada (HbA1c ≥9%) o condiciones médicas o quirúrgicas que puedan alterar la farmacocinética de los fármacos en estudio.

**Seguimiento:** basal y semanas 1, 2, 4,6 y 8; media de 3 de determinaciones de PA con esfigmomanómetro estándar o un método calibrado alternativo.

**Nº de pacientes:** 2776 aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes que al menos tienen una medida de eficacia posterior a la incorporación en la fase doble ciego) (análisis ITT eficacia n= 2752; seguridad n=2762).

#### Resultados (comparación asociación respecto a monoterapia)



Least squares mean change from baseline to week 8 in mean sitting diastolic blood pressure (MSDBP) with aliskiren (A) and hydrochlorothiazide (HCTZ; H) monotherapy and combination therapy (intent-to-treat population). Dosages in milligrams. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.001$ ; \*\*\* $P < 0.0001$  versus placebo; § $P < 0.05$  versus each component monotherapy (nominal  $P$  values for pairwise comparisons).

#### Observaciones :

Todas las combinaciones aliskiren/HDTZ fueron estadísticamente superiores a placebo y a los componentes por separado excepto:

**Aliskiren/HDTZ 150/6,25 mg** no fue superior a ninguno de los componentes en monoterapia (ni en PAD ni en PAS).

**Aliskiren 75/HDTZ 12,5 mg:** no fue superior a ninguna de las dosis de hidroclorotiazida (ni en PAD ni en PAS).

#### % Pacientes controlados (PA <140 /90 mmHg):

Aliskiren 300 mg estadísticamente superior a placebo (46,1% vs 28,1%,  $p=0,001$ )

HCTZ: ninguna de las dosis fue superior a placebo.

Aliskiren/HCTZ: salvo 75/6,25 mg, todas fueron superiores a placebo. Las combinaciones de aliskiren con HTZD 25 mg o de aliskiren 150-300 mg con HCTZ 12,5 mg fueron superiores a los componentes por separado.

### Jordan 2007 (ref. EMEA 2309)<sup>16</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (Bélgica, Francia, Alemania, Israel, Noruega, Rusia, España), de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes obesos con hipertensión leve-moderada.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg, irbesartán 150 mg, amlodipino 5 mg o placebo, continuando con HTZD 25 mg (todos ellos en administración única diaria). A las 4 semanas doblan dosis de aliskiren, irbesartán y amlodipino.

**Objetivo principal:** cambio en la PAD con aliskiren 300 mg/HTZD 25 mg en comparación con HTZD 25 mg en pacientes obesos cuya PA no ha sido controlada con 25 mg de HCTZ.

**Objetivos secundarios:** comparar las reducciones de PAS y PAD obtenidas con aliskiren/HCTZ en comparación con irbesartán/HCTZ, amlodipino/HCTZ y placebo/HTZD las semanas 4, 8 y 12; % de pacientes que responden al tratamiento (PAD < 90 mmHg o reducción  $\geq 10$  mmHg respecto al valor basal), % de pacientes controlados (PA < 140/90 mmHg), tolerancia y seguridad.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con PAD  $\geq 95$  y < 110 mmHg y IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. Tras 2-4 semanas de período lavado de tratamientos previos, los pacientes con PAD  $\geq 95$  y < 110 mmHg entran en una fase de simple ciego en la que reciben 25 mg de HCTZ c/24h vo durante 4 semanas, tras lo cual los pacientes que persistían con PAD  $\geq 90$  y < 110 mmHg eran aleatorizados a recibir tratamiento.

**Criterios de exclusión:** PAD  $\geq 110$  mmHg o PAS  $\geq 180$  mmHg, HTA secundaria, DM tipo 1 o 2, antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otras enfermedades importantes, así como condiciones médicas o quirúrgicas que alteren la farmacocinética de los fármacos del estudio.

**Seguimiento:** basal y 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Determinación de PA: media de 3 de determinaciones de PA obtenidas con 1-2 minutos de diferencia con esfigmomanómetro de mercurio. Los pacientes que en la 8ª semana (o posteriormente) persisten con PAD  $\geq 100$  o PAS  $\geq 160$  mmHg se excluyen del estudio. Los pacientes con PAD  $\geq 110$  o PAS  $\geq 180$  mmHg en cualquier momento del estudio eran excluidos del mismo.

**Nº de pacientes:** 489 pacientes aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar a la 8ª semana de tratamiento (incluyen a todos los pacientes aleatorizados con al menos una determinación de la variable de eficacia durante la fase de doble ciego) (ITT eficacia con n=487).

#### Resultados (8ª semana de tratamiento)

|   | Placebo/<br>HCTZ 25 mg<br>(n=122) | ALISK 300/<br>HCTZ 25 mg<br>(n=122) | IRBE 300 mg/<br>HCTZ 25 mg<br>(n=119) | AMLO 10 mg/<br>HCTZ 25 mg<br>(n=126) | Diferencias   |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| <b>Resultado principal</b>                    |                                   |                                     |                                       |                                      |   |
| Reducción PAD (mmHg)                          | -7,89(0,73)                       | -11,91(0,74)                        | -11,33(0,72)                          | -10,30(0,71)                         | ALISK/HCTZ ><br>placebo/HCTZ<br>(p< 0,0001)   |
| Reducción PAS (mmHg)                          | -8,62(1,00)                       | -15,79(1,01)                        | -15,44(1,0)                           | -13,55(0,98)                         | <b>No hay diferencias<br/>entre las distintas<br/>combinaciones de<br/>dos fármacos.</b>  |
| <b>Resultados secundarios<br/>de interés</b>  |                                   |                                     |                                       |                                      |   |
| % pacientes controlados<br>(PA < 140/90 mmHg) | 34,2%                             | 56,6%                               | 54,7%                                 | 45,1%                                | ALISK/HCTZ ><br>placebo/HCTZ<br>(p< 0,0001)<br><b>No hay diferencias<br/>entre las distintas<br/>combinaciones de<br/>dos fármacos.</b> |



## 2.2. ALISKIREN + RAMIPRIL

### Uresin Y 2007 (ref. EMEA 2307)<sup>17</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, con control activo, de 8 semanas de duración y realizado en una población de pacientes diabéticos hipertensos. (Países: Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania Italia, Malasia, Holanda, Noruega, España, Suiza, Taiwan, Turquía, Estados Unidos).

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren 150 mg, ramiprilo 5 mg o aliskiren 150 mg/ramiprilo 5 mg (todos los fármacos se administran en una sola dosis diaria). Tras 4 semanas se doblaba la dosis.

**Objetivos principales:** comparar los cambios en la PAD desde el inicio hasta la semana 8 entre: (a) aliskiren 300 /ramiprilo 10 mg frente los componentes por separado y (2) aliskiren 300 mg frente ramiprilo 10 mg.

**Variables secundarias de eficacia:** cambios en la PAS, % pacientes respondedores (PAD < 90 mmHg y/o reducción de  $\geq 10$  mmHg respecto al valor basal), % de pacientes controlados (PA <130/80 mmHg), cambios en las determinaciones de MAPA y cambios en parámetros biológicos (CR, ARP, aldosterona).

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con DM tipo 1 o tipo 2 y estadios 1-2 de HTA (PAD  $\geq 95$  y <110 mmHg) que han recibido dosis estables de medicación hipoglucemiante al menos las 4 semanas antes del inicio del estudio. Los criterios de TA deben cumplirse tras 1-2 semanas de período lavado (si llevaban tratamiento antihipertensivo previo) más 1-4 semanas de una fase de simple ciego con placebo.

**Criterios de exclusión:** PAS  $\geq 110$  mmHg, HTA secundaria, antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave y otras enfermedades que comprometan la vida del paciente.

**Seguimiento:** semanas 0, 2, 4, 6 y 8. Media de 3 determinaciones de PA obtenidas con esfigmomanómetro de mercurio estándar. En un subgrupo de 173 pacientes se realizó mediante MAPA.

**Nº de pacientes:** 837 aleatorizados.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.

#### Resultados

|  | ALISK 300 MG<br>(n=282) | RAMI 10 MG<br>(n=278) | ALISK 300/ RAMI 10<br>(n=277) | Diferencias   |
|--|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|---|
| <b>Resultado principal</b><br>Reducción PAD (mmHg)               | -11,3                   | -10,7                 | -12,8                         | (Alisk+Rami) > Alisk (p<0,05)<br>(Alisk+Rami) > Rami (p<0,001)<br><b>Alisk = Rami (NS)</b>              |
| <b>Resultados secundarios de interés</b><br>Reducción PAS (mmHg) | -14,7                   | -12,0                 | -16,6                         | <b>(Alisk+Rami) = Alisk (NS)</b><br>(Alisk+Rami) > Rami (p<0,001)<br><b>Alisk &gt; Rami (p&lt;0,05)</b> |
| % pacientes controlados<br>(PA < 130/80 mmHg)                    | 8,2%                    | 8,4%                  | 13,1%                         | No diferencias estadísticamente significativas.   |
|  | ALISK 300 MG<br>(n=57)  | RAMI 10 MG<br>(n=55)  | ALISK 300/ RAMI 10<br>(n=61)  |   |
| Cambio PAD media 24h<br>(MAPA)                                   | -4,3                    | -3,2                  | -4,8                          | (Alisk+Rami) > Rami (p<0,05)<br><b>(Alisk+Rami) = Alisk (NS)</b><br><b>Alisk = Rami (NS)</b>            |
| Cambio PAS media 24h<br>(MAPA)                                   | -6,0                    | -6,5                  | -8,1                          | No diferencias estadísticamente significativas.   |

### 2.3. ALISKIREN + LOSARTÁN

#### Parving 2008 (AVOID: Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)<sup>18</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego y controlado con placebo, de 6 meses de duración y llevado a cabo en pacientes con hipertensión, diabetes tipo 2 y nefropatía,

**Objetivo:** evaluar el potencial renoprotector de aliskiren en pacientes con hipertensión, DM tipo 2 y proteinuria que ya recibían un tratamiento con 100 mg de losartán al día y un tratamiento óptimo para la hipertensión.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** losartán 100 mg + aliskiren (150 mg/24h durante 3 meses y 300 mg/24h los siguientes 3 meses) frente a losartán 100 mg + placebo. Durante los 3 meses previos a la aleatorización (fase abierta) se retiraron los tratamientos que bloquean el SRAA (excepto beta-bloqueantes) y se iniciaba tratamiento con losartán 100 mg/24h con algún tratamiento antihipertensivo adicional que permitiera alcanzar PA < 130/80 mmHg.

**Variable principal de eficacia:** porcentaje de reducción del índice albúmina/creatinina urinario de primera hora de la mañana desde el inicio hasta la finalización del estudio (semana 24) entre los pacientes que recibieron aliskiren frente a placebo.

**Criterios de inclusión:** pacientes de 18 a 85 años de edad con DM tipo 2 y nefropatía (índice albúmina-creatinina > 300 mg/g o > 200 mg/g en pacientes que están en tratamiento dirigido al bloqueo del SRAA).

**Criterios de exclusión:** enfermedad renal no relacionado con la diabetes, índice albúmina-creatinina > 3500 mg/g, FG estimado < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, infección urinaria crónica, potasio plasmático > 5,1 mmol/L, hipertensión severa, enfermedad cardiovascular grave los 6 meses anteriores.

**Seguimiento:** semanas 1, 4, 8, 11, 12, 16 y 24 tras la aleatorización. Determinan albúmina en orina, creatinina sérica, HbA<sub>1c</sub> y PA.

**Pacientes:** 599 aleatorizados. En el grupo placebo los pacientes eran algo mayores (p=0,009) y su DM había sido diagnosticada hace más años (p=0,02).

**Análisis:** por intención de tratar.

#### Resultados

|   | Losartán 100 mg + Aliskiren (n=301) | Losartán 100 mg + Placebo (n=298) | Diferencias  |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Resultado principal</b><br>Cambios en Índice albúmina creatinina                   | -20%                                | 0%                                | <b>Dif Activo/Placebo:</b><br>-20% (de -9 a 30)<br>p < 0,001                               |
| <b>Resultados secundarios de interés</b><br>Cambio PA                                 | -                                   | -                                 | <b>Diferencia Activo / placebo</b><br>PAS -2 mmHg (p<0,07, NS)<br>PAD -1 mmHg (p<0,08, NS) |
| Reducción albuminuria >50%  | 24,7%                               | 12,5%                             | p<0,001  |
| Velocidad media de reducción del FG (estimado con MDRD) (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 2,4 (1,1-3,7)                       | 3,8 (2,5-5,1)                     |  |

#### Observaciones:

Los pacientes reciben varios tratamientos antihipertensivos simultáneamente a los del estudio.

## 2.4. ALISKIREN + AMLODIPINO

### Drummond 2007 (ref. EMEA 2305)<sup>19</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, con control activo, de 6 semanas de duración en pacientes con hipertensión leve-moderada que no han respondido a amlodipino 5 mg/24h VO.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** aliskiren/amlodipino 150 mg/5 mg, amlodipino 10 mg o amlodipino 5 mg vo (todos los tratamientos se administran en dosis única diaria).

**Variable principal de eficacia:** cambio en la PAD desde la aleatorización hasta la finalización del estudio (semana 6).

**Variabes secundarias de eficacia:** cambios en la PAS, comparación en las reducciones de PAS y PAD entre el tratamiento combinado y amlodipino 10 mg, % de pacientes que responden (PAD < 90 mmHg y/o reducción de ≥ 10 mmHg) y % de pacientes controlados (PA < 140/90 mmHg).

**Criterios de inclusión:** pacientes ≥ 18 años, con HTA leve-moderada (PAD ≥ 95 y < 110 mmHg) tras 2 semanas de período lavado. Inicialmente hay una fase simple ciego con amlodipino 5 mg/24h VO. Son aleatorizados los pacientes que a la 4ª semana no han respondido adecuadamente (PAD ≥ 90 y < 110 mmHg).

**Criterios de exclusión:** HTA grave (PAD > 110 y/o PAS ≥ 180 mmHg), HTA secundaria, retinopatía hipertensiva, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, DM tipo 1 o 2 mal controlada (HbA<sub>1c</sub> > 9%), alteraciones analíticas, insuficiencia renal, enfermedad hepática, condiciones que afecten a la farmacocinética de los fármacos en estudio.

**Seguimiento:** basal, semanas 1, 3 y 6. Media de tres determinaciones de PAD obtenidas con el monitor de PA Omron HEM 705CP. Si PAS ≥ 180 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg el paciente era retirado del estudio.

**Nº de pacientes:** 545 pacientes.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y al menos una evaluación de la variable de eficacia posterior a la basal) (n de ITT= 541).

#### Resultados

| Variable evaluada en el estudio                                     | ALISK 150 / AMLO 5<br>(n= 187) | AMLO 10 mg<br>(n=177) | AMLO 5 mg<br>(n=177) | Diferencias  |
|---|--------------------------------|-----------------------|----------------------|--|
| <b>Resultado principal</b><br>Cambio en la PAD (mmHg)               | - 8,5 (0,60)                   | -8,0                  | 4,8 ( 0,62)          | Alis/Aml0 > Aml0 5<br>(p< 0,001)<br>Alis/Aml0 = Aml0 10                |
| <b>Resultados secundarios de interés</b><br>Cambio en la PAS (mmHg) | -11,0(0,88)                    | -9,6                  | 5,0(0,90)            | Alis/Aml0 > Aml0 5<br>(p< 0,001)<br>Alis/Aml0 = Aml0 10                |
| <b>% pacientes controlados (PA &lt; 140/90 mmHg)</b>                | 64,2                           | 59,9                  | 45,2                 | Alis/Aml0 > Aml0 5<br>(p= 0,005)<br>Alis/Aml0 = Aml0 10<br>(p=0, 6373) |

#### Observaciones:

El edema periférico fue más frecuente en los pacientes que recibían amlodipino 10 mg.

Faltaría demostrar la equivalencia de la combinación frente a pacientes tratados con amlodipino 5 mg que no hayan mostrado resistencia previa al tratamiento.

#### 4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La principal limitación de los estudios analizados es que la mayoría son de corta duración y no incluyen variables de eficacia de morbi/mortalidad cardiovascular, por lo que carecemos de evidencias de los potenciales beneficios del fármaco a largo plazo.

Salvo en un estudio de seguridad llevado a cabo por Strasser et al<sup>12</sup> realizado en pacientes con hipertensión grave en el que no se observaron diferencias significativas entre aliskirén 300 mg y lisinopril 40 mg, el resto se han realizado en pacientes con hipertensión leve-moderada.

Una de las críticas a los estudios es que la variable principal de eficacia en la mayoría de los estudios es la PAD, cuando se recomienda que se emplee la PAS como criterio de detección, evaluación y manejo de la HTA. Utilizar el criterio de PAD puede suponer la exclusión de pacientes con hipertensión sistólica aislada, a los que no podemos extrapolar los resultados de muchos de los estudios<sup>2</sup>.

Las diferencias encontradas en cuanto a disminución de la presión arterial que produce aliskiren en monoterapia respecto a otros antihipertensivos generalmente no son significativas y cuando lo son, como en el caso de ramiprilo (Uresin et al<sup>17</sup>), la magnitud de la disminución de PAS no alcanza los 3 mmHg y no hay diferencias estadísticamente significativas en la reducción de PAD, en los pacientes en los que se realizó MAPA tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. En el caso de la comparación con hidroclorotiazida, aunque en un estudio de Schmieder et al<sup>9</sup> estadísticamente los resultados son favorables al aliskiren, las diferencias en magnitud (-1,7/-1,2 mmHg) son de dudosa significación clínica, más teniendo en cuenta que estas diferencias disminuyen en la extensión del estudio a 52 semanas. Además no existen diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tienen la presión arterial controlada. De hecho las reducciones de PA que produce hidroclorotiazida 12,5 mg (-13,9/-10,1 mmHg) en el estudio de Villamil et al<sup>15</sup> son superiores a las de aliskiren 150 mg (-12,2/-8,9 mmHg).

En el caso de las combinaciones de aliskiren con otros antihipertensivos, tampoco se han encontrado diferencias significativas en cuanto a eficacia frente a otras asociaciones, tal y como se describe en el estudio de Pool<sup>5</sup>, aliskiren+valsartán (combinaciones de 150/160 mg y 300/320 mg) no superaron a valsartán/hidroclorotiazida (160/25 mg), y Jordan<sup>16</sup>, en el que aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) no fue superior a irbesartán/ hidroclorotiazida (300/25 mg) ni a amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg), si bien en cuanto a seguridad sí fue superior a la última asociación<sup>16</sup>

El ensayo AVOID<sup>18</sup>, en el que se evalúa el posible papel de la asociación aliskiren con losartán, si bien se obtienen resultados favorables en la reducción del índice albúmina/creatinina, los

criterios de inclusión han sido muy restringidos, permitiéndose la administración concomitante de otros tratamientos antihipertensivos y a muy corto plazo. Tal y como señalan los propios autores y la editorial<sup>20</sup> de la revista dónde fue publicado, sería necesario hacer estudios de mayor duración para ver si los beneficios se mantiene a largo plazo. De hecho, en el estudio RENAAL losartán 50-100 mg redujo la proteinuria un 35% respecto a la basal durante un seguimiento medio de 3,4 años, mientras en el AVOID el grupo tratado con losartán no tuvo reducción de la proteinuria a los 6 meses de tratamiento<sup>21</sup>.

### 4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

#### Guías de Práctica clínica

ESC and ESH Guidelines 2007<sup>22</sup>: todavía no se conocen los efectos protectores a nivel cardiovascular derivados de la inhibición de la renina.

#### Evaluaciones previas por organismos independientes

Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS<sup>23</sup>: actualmente no hay evidencias para la utilización de aliskiren con preferencia a otros fármacos con mayor experiencia de uso. Los beneficios, si los hay, de interrumpir el SRAA en una fase previa a los IECA y ARA-II todavía son inciertos. No hay resultados clínicos a largo plazo con este agente, que además es más caro que otros antihipertensivos disponibles. Muchos pacientes hipertensos requieren más de un fármaco para el control de la PA y el aliskiren podría tener un papel como terapia adicional en pacientes no controlados en los que se han utilizado los algoritmos de tratamiento recomendados.

### 4.4 Evaluación de fuentes secundarias

Drug and Therapeutics Bulletin<sup>24</sup>: los estudios disponibles sugieren que reduce la PA de forma similar a los IECA y ARA-II. Sin embargo, no hay datos publicados respecto a su empleo a largo plazo ni de resultados de morbilidad cardiovascular y es más caro que otros antihipertensivos. Con las evidencias disponibles no existe justificación para emplear aliskiren con preferencia a los muchos tratamientos alternativos disponibles

The Medical Letter<sup>25</sup>: Hasta la fecha a diferencia de los IECA y los ARA II no ha demostrado mejorar resultados clínicos. Su eficacia y seguridad a largo plazo se desconocen. Hasta no disponer de más datos se debe continuar utilizando otros antihipertensivos de primera línea.

Prescrire international<sup>27</sup>: Aliskiren no ha sido evaluado en términos de resultados clínicos relevantes en pacientes hipertensos. Es preferible usar antihipertensivos que han sido más profundamente evaluados y cuya seguridad se ha evaluado a más largo plazo.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD<sup>2</sup>

### 5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos

Se ha evaluado la seguridad de aliskiren en más de 7.800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2.300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1.200 tratados durante más de un año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico<sup>2</sup>.

La incidencia global de efectos adversos fue inferior en los pacientes tratados con aliskiren (37,7%) respecto a los pacientes tratados con placebo (40,2%). Entre las reacciones adversas más comunes con aliskiren destacan: diarrea (2,4% frente a 1,2% con placebo), tos (1%, respecto a 3,8% con IECA), edema periférico (0,9% respecto a 7,3% con amlodipino), fatiga, y rash. Reacciones adversas graves: no se detectó una mayor frecuencia de reacciones adversas graves en el grupo de aliskiren en comparación con los de placebo<sup>2</sup>.

En pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que aliskiren se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%). Como con el resto de agentes que actúan sobre el SRAA se recomienda monitorización de los electrolitos y la función renal en pacientes con DM, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>.

Se han notificado casos de angioedema durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, la incidencia fue comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o hidroclorotiazida<sup>3</sup>.

En estudios en animales de experimentación, dosis superiores a las terapéuticas produjeron hiperplasia de la mucosa del colon y tumores, por lo que la FDA solicitó al laboratorio que en futuros estudios en humanos se llevaran a cabo colonoscopias previas y posteriores al tratamiento<sup>25</sup>.

### 5.2. Precauciones de empleo en casos especiales

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 2º y 3º trimestres del embarazo.
- Empleo concomitante de aliskiren con ciclosporina, quinidina y verapamilo (inhibidores de la gpP).

### **Empleo en poblaciones especiales:**

- **Insuficiencia renal:** en los estudios se han excluido pacientes con niveles de creatinina > 1,7 mg/dL en mujeres o 2 mg/dL en hombres y/o con una tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión e insuficiencia renal grave debido a la ausencia de datos de seguridad<sup>3</sup>.
- **Estenosis de la arteria renal:** no hay datos sobre el uso de aliskiren en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes monorrenos<sup>3</sup>.
- **Pediatría:** no está recomendado su empleo en menores de 18 años por ausencia de información sobre su seguridad y eficacia el empleo en estos pacientes<sup>3</sup>.
- **Embarazo:** aliskiren no debe utilizarse durante el primer trimestre o en mujeres que estén planificando un embarazo y está contraindicado en el 2º y 3º trimestre<sup>3</sup>.
- **Lactancia:** no se recomienda su empleo durante la lactancia<sup>3</sup>.

### **Interacciones**

- El empleo concomitante de aliskiren con ciclosporina, quinidina y verapamilo (inhibidores de la gpP) está contraindicado<sup>3</sup>.
- Furosemida: aliskiren reduce el AUC y C<sub>máx</sub> de furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por ello se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia<sup>3</sup>.
- Irbesartán: la administración continua puede reducir del AUC y C<sub>máx</sub> de aliskiren<sup>3</sup>.
- Digoxina: aliskiren puede disminuir su ligeramente su biodisponibilidad<sup>3</sup>.
- Aliskiren no afecta de forma clínicamente relevante a la farmacocinética de: atorvastatina, ketoconazol, digoxina<sup>28</sup>, metformina, pioglitazona, fenofibrato<sup>29</sup>, alopurinol, celecoxib o cimetidina<sup>30</sup>.
- Aliskiren no afecta a la farmacocinética de warfarina<sup>30</sup> y acenocumarol<sup>32</sup> (administrando una sola dosis en voluntarios sanos).
- Ketoconazol y atorvastatina incrementan el AUC de aliskiren en un 76 y un 47% respectivamente al actuar como inhibidores de la glicoproteína P, de la que aliskiren es sustrato. Se recomienda precaución al administrar aliskiren con ketoconazol u otros inhibidores moderados de la gpP (itraconazol, claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona)<sup>3</sup>.
- Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, disminuir la biodisponibilidad de aliskiren<sup>3</sup>.
- Zumo de pomelo: no puede excluirse una interacción por lo que no debe tomarse con aliskiren<sup>3</sup>.
- IECA, ARA-II, espironolactona, eplerenona y suplementos de potasio: monitorizar los niveles de electrolitos y función renal, especialmente en pacientes diabéticos<sup>26</sup>.

## 6.- ÁREA ECONÓMICA<sup>1</sup>

### 6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo

|                         | <i>Aliskiren 150 mg</i> | <i>Aliskiren 300 mg</i> |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Coste / día (PVP+IVA)*  | 0,95 €                  | 1,52 €                  |
| Coste tratamiento / año | 345,97 €                | 554,8 €                 |

### 6.2 Impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

#### Monoterapia

|                         | <i>Aliskiren<br/>300 mg</i> | <i>Hidroclorotiazida<br/>25 mg<sup>1</sup></i> | <i>Lisinopril<br/>10 mg<sup>2</sup></i> | <i>Losartán<br/>100 mg<sup>3</sup></i> |
|-------------------------|-----------------------------|--|---|--|
| Coste tratamiento / año | 554,8 €                     | 42,71 €  | 65,82 €                                 | 427,70 €                               |
| Coste incremental       |                             | <b>512,09 €</b>                                | <b>488,98 €</b>                         | <b>127,1 €</b>                         |

1. Precio Esidrex 25 mg/20 comp (2,34 €); 2. Calculado con el precio de referencia de especialidades con lisinopril 5 mg /60 comp (5,41 €); Calculado con el precio de referencia de especialidades con losartán 100 mg (32,81 €).

#### Combinaciones de Aliskiren

|                         | <i>Aliskiren 300 mg/<br/>HCTZ 25 mg<sup>1</sup></i> | <i>Amlodipino 10 mg/<br/>HCTZ 25 mg<sup>1,2</sup></i> | <i>Irbesartán 300 mg/<br/>HCTZ 25 mg<sup>3</sup></i> |
|-------------------------|---|---|--|
| Coste tratamiento / año | 597,51 €  | 239,45 €  | 424,70 €   |
| Coste incremental       |   | <b>358,06 €</b>                                       | <b>172,81 €</b>                                      |

1. Se añade el coste de Esidrex 25 mg/20 comp (2,34 €); 2. Precio de referencia de amlodipino 10 mg/30 comp (16,17 €); 3. Precio de las especialidades con irbesartán 300 mg/hidroclorotiazida 25 mg envase de 28 comp (32,58 €)





## 7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

Los datos de **eficacia** disponibles actualmente muestran reducciones de presión arterial similares a los conseguidos con otros fármacos que actúan en el SRAA cuando se emplean a dosis equipotentes. Sin embargo, a diferencia de los IECA y los ARA-II **el aliskiren no está avalado por estudios a largo plazo en los que se evalúe su efecto en morbilidad y mortalidad cardiovascular.**

En cuanto a **seguridad** no presenta ventajas significativas frente a los fármacos ya disponibles y carece de datos de seguridad a largo plazo.

En cuanto a **adecuación** el aliskiren no presenta ventajas frente a otros antihipertensivos previos, puesto que la mayoría de ellos pueden administrarse en dosis única diaria.

El **coste** económico sitúa a aliskiren en una posición de desventaja puesto que representa un coste incremental muy importante respecto a los fármacos antihipertensivos con que se ha comparado obteniendo resultados similares en cuanto a eficacia en la reducción de presión arterial.

### **Consideraciones finales**

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la presión arterial, perfusión tisular y volumen extracelular. La cascada del SRAA comienza con la biosíntesis de renina en las células yuxtglomerulares del riñón a partir de su precursor, la prorenina, mediante fraccionamiento del pro-segmento N-terminal de 43 aminoácidos<sup>33,34</sup>.

La renina es liberada a la circulación sanguínea en respuesta a reducciones de la presión en la arteriola aferente, estimulación del sistema nervioso simpático o ante una depleción de sodio. El riñón también libera prorenina, cuya concentración plasmática es unas 10 veces superior a la de renina<sup>33,34</sup>.

La renina cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, que posteriormente es transformado en angiotensina II, principalmente por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)<sup>33,34</sup>. La angiotensina II es el principal efector de las acciones fisiológicas y fisiopatológicas del SRAA. A través de su unión al receptor AT<sub>1</sub> produce vasoconstricción, estimula la secreción de adrenalina, ADH y aldosterona. Todas estas acciones conducen a un incremento de la presión arterial. Además ejerce un feed-back negativo sobre la secreción de renina<sup>34</sup>.

Tanto los IECA, ARA-II como los inhibidores directos de la renina provocan un aumento reflejo de la concentración de renina que se traduce en un incremento de la actividad plasmática de renina (APR), excepto con el aliskiren que bloquea la actividad de renina. Sin embargo, a pesar de que la reducción de la APR es una de las ventajas que se le atribuyen al aliskiren, a día de hoy se desconocen los beneficios de reducir dicha actividad en pacientes hipertensos<sup>35</sup>. Además, el incremento reflejo de la concentración de renina (CR) que produce aliskiren (superior al de otros fármacos) en opinión de algunos autores podría superar la capacidad inhibitoria de aliskiren y explicaría porque dosis superiores a 300 mg no aumentan su eficacia antihipertensiva<sup>33,36,37</sup>.

Otro de los aspectos a dilucidar es la consecuencia que puede tener la elevación de las concentraciones de renina plasmática a largo plazo por acciones independientes a la producción de angiotensina II. En el año 2002 se descubrió el receptor de (pro)renina la unión de la renina a este receptor incrementa su actividad catalítica 4 ó 5 veces. Asimismo, la unión de prorenina al receptor provoca un cambio conformacional en reversible en el precursor, que le permite tener actividad enzimática plena, de forma que también contribuye a la producción de angiotensina I<sup>33,36</sup>. Además, en estudios de experimentación animal, la unión de ambos sustratos al receptor activa mecanismos relacionados con la hipertensión y las lesiones de los órganos diana, por lo que no se descarta que el incremento de las concentraciones de renina pueda jugar un papel negativo a largo plazo<sup>33</sup>.

Aunque el paso de angiotensinógeno a angiotensina I, catalizado por la renina, constituye el primer paso del SRAA, está por demostrar en ensayos clínicos a largo plazo que la actuación en esta primera etapa sea mejor que en etapas posteriores, como lo hacen los IECA y ARA-II.

**La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone ningún avance terapéutico**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. <http://www.portalfarma.com/Home.nsf/Home?OpenForm> (último acceso 9 de noviembre de 2008).
2. EMEA: Rasilez ®, Scientific Discussion (2007). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rasilez/rasilez.htm> (último acceso 4 de noviembre de 2008).
3. Ficha técnica de Rasilez®. Novartis Farmacéutica 2007. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (último acceso 4 de noviembre de 2008).
4. Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2007; 67: 1767-1792.
5. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20: 11-20.
6. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1157-63.
7. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007; 370: 221-9.
8. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29:997-1005.
9. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Smith B et al. Aliskiren-based Therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorotiazide-based therapy in patients with hypertension (abstract nº P-436). *J Clin Hypertens* 2007; 9: 182.
10. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008 Mar; 26: 589-99.
11. Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, Keeling L, et al. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press*, 2007;16:381-91.
12. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007; 21:780-7.
13. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42:1137-43.

14. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8.
15. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 217–226.
16. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, et al. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-55.
17. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007; 8:190-8.
18. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
19. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 742-50.
20. Ingelfinger JR. Aliskiren and Dual Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2008; 358: 2503-5.
21. Hemos leído...Noticias terapéuticas y de prescripción. Volumen 3, nº 6 junio de 2008. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/wp-content/uploads/2008/08/hemos-leido-vol-3-6-junio-2008.pdf> (último acceso 4 de noviembre de 2008).
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105-87.
23. Aliskiren. New Drug Evaluation. Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS. February 2008. Disponible en:(último acceso 4 de noviembre de 2008).
24. Aliskiren for hypertension in adults. *DTB* 2008; 46: 73-76.
25. Aliskiren (Tekturna) for Hypertension. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2007; 49: 29-31.
26. DRUGDEX® System. Thomson Healthcare. <http://www.thomsonhc.com> (acceso 9 de noviembre de 2008).
27. Aliskiren. *Prescrire International* 2008; 17: 47-50.
28. Vaidyanathan S, Camenisch G, Schuetz H, Reynolds C, et al. Pharmacokinetics of the oral direct Renin inhibitor aliskiren in combination with digoxin, atorvastatin, and ketoconazole in healthy subjects: the role of p-glycoprotein in the disposition of aliskiren. *J Clin Pharmacol.* 2008 Nov; 48: 1323-38.

29. Vaidyanathan S, Maboudian M, Warren V, Yeh CM, et al. A study of the pharmacokinetic interactions of the direct renin inhibitor aliskiren with metformin, pioglitazone and fenofibrate in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2313-26..
30. Ayalasomayajula S, Tchaloyan S, Yeh CM, Bizot MN et al. A study of the pharmacokinetic interactions of the direct renin inhibitor aliskiren with allopurinol, celecoxib and cimetidine in healthy subjects *Curr Med Res Opin*. 2008; 24:717-26.
31. Dieterle W, Corynen S, Mann J. Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 433-6.
32. Huang HL, Vaidyanathan S, Yeh CM, Bizot MN et al. Effect of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of acenocoumarol in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2008 ;24(9):2449-56.
33. Gaddam KK, Oparil S. Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 484-490.
34. Atlas SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13: 9-20.
35. Daugherty KK. Aliskiren. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Jul 15; 65:1323-32.
36. Gradman AH, Kad R. Renin Inhibition in Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 519-28.
37. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the First Renin Inhibitor for Treating Hypertension: Reactive Renin Secretion May Limit Its Effectiveness. *Am J Hypertens* 2007;20:587–597