

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

### INFORME DE EVALUACIÓN

<b>Principio activo</b>	<b>ALISKIREN</b>
<b>Nombre comercial y presentaciones</b>	<b>RASILEZ<sup>®</sup> (Novartis)</b> 150 mg 28 comprimidos recubiertos (26,54€) 300 mg 28 comprimidos recubiertos (42,46€)
<b>Grupo terapéutico</b>	<b>C09XA02 (inhibidores de la renina)</b>
<b>Condiciones de dispensación</b>	<b>Con receta médica</b>
<b>Procedimiento de autorización</b>	<b>Centralizado</b>
<b>Fecha de autorización</b>	<b>septiembre 2007</b>
<b>Fecha de comercialización</b>	<b>septiembre 2008</b>
<b>Fecha de evaluación</b>	<b>junio 2008</b>

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS<sup>1</sup>

Tratamiento de la hipertensión esencial.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

El aliskiren es un inhibidor selectivo de la renina. Inhibe el sistema renina-angiotensina en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, con la consiguiente disminución de los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) que causan aumento compensatorio de la actividad de la renina plasmática (ARP), el aliskiren disminuye la ARP en un 50-80% en hipertensos, se desconocen las implicaciones clínicas de este efecto.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1, 2</sup>

Tras la absorción oral, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza después de 1-3 horas. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 2-3%. La administración tras una comida con un alto contenido en grasas reduce la biodisponibilidad en un 60-70%, la  $C_{max}$  en un 85% y el AUC en un 70%. Se une a proteínas plasmáticas en un 47-51%. La vida media es de 34-41 horas. Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de las dosis oral por el CYP3A4 y se elimina principalmente inalterado por las heces (78%).

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día. En pacientes en los que la tensión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día.

Debe tomarse con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día.

## **EFICACIA CLÍNICA**

Se han publicado varios ensayos clínicos controlados, aleatorios, doble ciego y multicéntricos (excepto uno realizado sólo en Japón<sup>3</sup>), que han evaluado la eficacia del aliskiren en el tratamiento de la hipertensión arterial, sólo o combinado con otros antihipertensivos. Todos estaban realizados en pacientes con hipertensión arterial leve-moderada excepto uno (hipertensión arterial grave). Los criterios de exclusión eran: hipertensión secundaria o maligna, con diabetes mellitus (DM) o diabetes mal controlada, o coexistencia de una patología grave o que pudiese alterar la cinética del fármaco. La variable principal en la mayoría de los ensayos era la variación de la tensión arterial diastólica (TAD), se trata por tanto de una variable intermedia. La mayoría de los estudios (excepto uno<sup>4</sup>) eran de corta duración (no más de 8 semanas de duración).

### **Ensayos con comparación frente a placebo**

Se realizaba una comparación frente a placebo en 5 de los ensayos<sup>3, 5-9</sup>. En estos estudios se utilizaron diferentes dosis de aliskiren (75, 150, 300 y 600 mg) y todos tenían una duración de 8 semanas. El aliskiren, a las distintas dosis, se mostró más eficaz que el placebo en la reducción de la tensión arterial (TA). Las reducciones en la TAD con el aliskiren iban desde -7,2 hasta -12,5 mm Hg y con placebo desde -3,3 hasta -8,6 mm Hg. Sin embargo, en uno de los ensayos las dosis de aliskiren de 75 y 150 mg no mostraban diferencias estadísticamente significativas frente a placebo<sup>7</sup>.

### **Ensayos con comparador activo**

En un ensayo<sup>10</sup> de 4 semanas de duración (n = 226) se compararon diferentes dosis de aliskiren (37,5; 75; 150 y 300 mg) con losartán (100 mg). La TAS disminuyó con el aliskiren entre -0,4 y -11,0 mm Hg y con el losartán -10,9 mm Hg. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el losartán y la mayoría de las dosis de aliskiren (75 mg, 150 mg, 300 mg). La dosis más baja de aliskiren fue menos eficaz que el losartán.

El aliskiren (150, 300 y 600 mg) fue comparado con el irbesartán (150 mg) en un ensayo<sup>6</sup> de 8 semanas de duración (n = 652). La dosis de 150 mg de aliskiren fue tan eficaz como la de 150 mg de irbesartán en la reducción de la TAD (-9,3 frente a -8,9 mm Hg) y de la TAS (-11,4 frente a -12,5 mm Hg). Las dosis de 300 mg y 600 mg de aliskiren redujeron de forma más eficaz tanto la TAD (-11,8 y -11,5 mm Hg) como la TAS (-15,8 y -15,7 mm Hg). No hubo beneficios adicionales en la disminución de la TA con la dosis de 600 mg de aliskiren respecto a la de 300 mg.

En otro ensayo<sup>7</sup> de 8 semanas de duración (n = 1.123) había 11 grupos diferentes: aliskiren (75, 150 y 300 mg), valsartán (80, 160 y 320 mg), aliskiren+valsartán (75/80, 150/160 y 300/320), valsartán+hidroclotiazida (160/12,5) y placebo. La variable principal era el cambio en la TAD respecto a la basal del aliskiren en monoterapia comparado con el placebo. Sólo hubo diferencias significativas respecto a placebo en el

efecto obtenido con la dosis de 300 mg de aliskiren. Se evaluaron como variables secundarias la eficacia de aliskiren+valsartán frente a las respectivas monoterapias y frente a valsartán+hidroclorotiazida. La reducción de la TA obtenida con el valsartán (160 y 320 mg), el valsartán+hidroclorotiazida (160/12,5) y con todas las combinaciones de aliskiren+valsartán fue significativamente superior a la conseguida con la dosis de aliskiren de 150 mg.

El aliskiren se comparó con el lisinopril en otro ensayo<sup>11</sup>. A diferencia de los otros ensayos, los pacientes incluidos tenían hipertensión grave. Las dosis de aliskiren y lisinopril se duplicaban si no se conseguía el control de la tensión y si aun así no se conseguía un buen control, se añadía hidroclorotiazida (25 mg). La variable principal era la comparación de la tolerabilidad entre los dos grupos. En cuanto a la eficacia, el aliskiren redujo de forma similar al lisinopril la TA.

Hay dos ensayos en los que se compara el aliskiren con el ramipril<sup>4, 12</sup>. Uno de los ensayos<sup>12</sup> de 8 semanas de duración (n=837) comparó la eficacia del aliskiren (300 mg) frente al ramipril (10 mg) (ensayo de no inferioridad, margen 2 mm Hg TAD) y la monoterapia frente al tratamiento combinado (superioridad, ver ensayos con terapia combinada). El aliskiren mostró ser no inferior al ramipril en la disminución de la TAD (-0,61; IC 95% -2,02 a 0,8). En el otro ensayo<sup>4</sup> de 26 semanas de duración (n=842), se compararon aliskiren (150 mg) con el ramipril (5 mg). Si a las 6, 12, 18 y 21 semanas no se conseguía el control, primero se duplicaba la dosis, después se añadían 12,5 mg de hidroclorotiazida y después se duplicaba la dosis de ésta. A las 26 semanas, en el grupo con aliskiren se redujo significativamente más la TAD que en el del ramipril (-13,2 frente a -12,0 mm Hg) y la TAS (-17,9 frente a -15,2 mm Hg).

En pacientes de 65 años o más se realizó un ensayo<sup>13</sup> de 8 semanas de duración (n=355) en el que se valoraba la eficacia del aliskiren (75, 150 y 300 mg) frente al lisinopril (10 mg). Se valoraba el cambio medio de la TAS y de la TAD respecto a la basal en una medición de 24 horas. No se encontraron diferencias entre las distintas dosis de aliskiren (75, 150 y 300 mg) en la reducción de la TAS de 24 h (-8,4, -7,1 y -10,2 mm Hg) y de la TAD (-4,5, -3,6, -3,9 mm Hg). El lisinopril se mostró más eficaz en la reducción de la TAS (-10,8 mm Hg) que la dosis de 150 mg de aliskiren y en la reducción de la TAD (-6,3 mm Hg) que todas las dosis de aliskiren.

### **Ensayos con terapia combinada**

En otro ensayo<sup>8</sup> de 8 semanas de duración (n=2.776) en el que había hasta 14 grupos: aliskiren (75, 150 y 300 mg), hidroclorotiazida (6,25, 12,5 y 25 mg), 8 combinaciones distintas de aliskiren/hidroclorotiazida y placebo, sólo se realizaban las comparaciones de cada grupo frente a placebo y de las asociaciones frente a la monoterapia. La terapia combinada fue más eficaz, en la reducción de la TAD y la TAS, que la monoterapia con cada uno de los fármacos excepto en los grupos aliskiren/hidroclorotiazida 75/12,5 y 150/6,25.

Otro ensayo<sup>9</sup> de 8 semanas de duración (n=1.797) comparaba la eficacia de la asociación aliskiren/valsartán (150-300/160-320) frente a la monoterapia. La terapia combinada se mostró más eficaz que el aliskiren y el valsartán en monoterapia, tanto en la reducción de la TAD (-12,2 frente a -9,0 y -9,7 mm Hg) como de la TAS (-17,2 frente a -13,0 y -12,8 mm Hg).

En el ensayo frente al ramipril<sup>12</sup> ya citado, se realizaba una comparación de la terapia combinada aliskiren/ramipril frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia. La asociación fue más eficaz que el aliskiren y el ramipril en la disminución de la TAD (-12,8 frente a -11,3 y -10,7 mm Hg) y más eficaz que el ramipril pero no que el aliskiren en la disminución de la TAS (-16,6 frente a -12,0 y -14,7 mm Hg).

En pacientes obesos (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) hay un ensayo<sup>14</sup> (n=489) en el que se comparó la eficacia del aliskiren+hidroclorotiazida frente a placebo+hidroclorotiazida, irbesartán+hidroclorotiazida y amlodipino+hidroclorotiazida. Las asociaciones de hidroclorotiazida con el aliskiren, el irbesartán y el amlodipino se mostraron más eficaces que la monoterapia con hidroclorotiazida en la disminución de la TAD (-11,9, -11,3, -10,3 frente a -7,9 mm Hg) y la TAS (-15,8, -15,4, -13,6 frente a -8,6 mm Hg). Aunque el ensayo era a 12 semanas la variable principal era la medida del cambio de la TAD a las 8 semanas.

Otro ensayo de 6 semanas de duración (n=545) comparó el aliskiren+amlodipino (150/5) frente a la monoterapia con amlodipino (5 o 10 mg), en pacientes sin un buen control de la TA a pesar del tratamiento con 5 mg de amlodipino. El tratamiento combinado redujo significativamente más la TAD que la dosis de 5 mg de amlodipino (-8,5 frente a -4,8 mm Hg), pero no que la dosis de 10 mg de amlodipino (-8,0 mm Hg)<sup>15</sup>.

En el informe de evaluación de la EMEA<sup>2</sup> aparecen otros dos ECA doble ciego no publicados todavía. En uno de ellos se compara la eficacia y seguridad del aliskiren frente a la hidroclorotiazida, combinado o no con el amlodipino. La disminución de la tensión arterial es ligeramente mayor con el aliskiren (300 mg) que con la hidroclorotiazida (25 mg) tanto en monoterapia como asociado al amlodipino. El otro es el único en el que el aliskiren (300 mg) se compara con un betabloqueante, el atenolol (100 mg). El atenolol redujo ligeramente más la TAD que el aliskiren. Se comparó también la eficacia de la asociación de ambos fármacos frente a la monoterapia, la asociación redujo más la TAD que el aliskiren pero no más que el atenolol.

## **SEGURIDAD**

### **Efectos adversos<sup>1,2</sup>**

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron en general leves y transitorias y sólo en pocas ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos con una frecuencia mayor que en el placebo fueron: diarrea, tos, edema periférico, fatiga, rash y gripe. Entre éstas la más frecuente fue la diarrea (2,4%) seguida de la tos (1,0%) y del edema periférico (0,9%).

La tolerabilidad sólo se consideró como variable principal en un ensayo<sup>11</sup> de 8 semanas de duración (n=183). En este ensayo se comparó el aliskiren (150 mg) frente al lisinopril (20 mg). A diferencia de los otros ensayos, los pacientes incluidos tenían hipertensión grave. Las dosis de aliskiren y lisinopril se duplicaban si no se conseguía el control de la tensión y si aun así no se conseguía un buen control, se añadía hidroclorotiazida (25 mg). La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

### **Datos de laboratorio**

Se han observado pequeños descensos de los valores de hemoglobina y hematocrito (0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se ha observado con otros fármacos que actúan sobre el SRA.

Los aumentos de los niveles de potasio detectados han sido pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% con placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en el que se utilizaba aliskiren asociado a un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos del potasio sérico fueron más frecuentes (5,5%)<sup>12</sup>.

Se han notificado casos de angioedema en el tratamiento con aliskiren. Si aparecen signos que sugieran una reacción alérgica (dificultades en la respiración o al tragar, o hinchazón de cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico.

En estudios realizados en animales a dosis superiores a las terapéuticas, se han descrito hiperplasia de la mucosa del intestino y tumores de colon<sup>2</sup>. La FDA ha solicitado al laboratorio fabricante, la realización de estudios colonoscópicos para el 2009.

### **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Segundo y tercer trimestre del embarazo.

### **Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>**

Las personas en tratamiento con otros fármacos que inhiban el SRA y/o aquellos con la una función renal comprometida y/o diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia.

Debe usarse con precaución en personas con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre su seguridad y eficacia.

En caso de diarrea grave y persistente, se debe interrumpir el tratamiento con aliskiren.

Las personas con una marcada depleción de sodio y/o volumen pueden sufrir una hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con aliskiren, por lo que debe corregirse esta situación antes de iniciar el tratamiento o si se inicia hacerlo bajo supervisión médica.

### **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

- **Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis inicial en personas con insuficiencia renal de leve a grave. Precaución en caso de insuficiencia renal grave por la falta de datos sobre su seguridad.

- **Insuficiencia hepática:** no se requiere un ajuste de la dosis inicial en personas con insuficiencia hepática de leve a grave.

- Mayores de 65 años: no se requiere ajuste de la dosis.

- **Menores de 18 años:** no está recomendado su uso debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

- **Embarazo:** no existen datos suficientes sobre su utilización en el embarazo. Sin embargo, otros fármacos que actúan sobre el SRA se han asociado con graves

malformaciones fetales y mortalidad neonatal, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.

- **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna. Por tanto, no se recomienda su utilización durante la lactancia.

### **Interacciones**<sup>1,2</sup>

Aunque la administración de aliskiren junto con valsartán, metformina, amlodipino, cimetidina, irbesartán o atorvastatina puede modificar su  $C_{max}$  o el AUC no requiere ajuste de la dosis de ninguno de los fármacos.

La biodisponibilidad de la digoxina puede reducirse ligeramente con el aliskiren. La glicoproteína P (gpP) es un factor determinante en la biodisponibilidad del aliskiren, por lo que los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden disminuir su biodisponibilidad.

Debe tenerse precaución cuando se use junto con fármacos u otras sustancias que puedan aumentar los niveles séricos de potasio ya que se puede producir una hiperpotasemia.

El aliskiren puede disminuir los niveles plasmáticos de la furosemida cuando se administran conjuntamente, lo que puede requerir un ajuste de la dosis de furosemida. El ketoconazol, un inhibidor de la gpP y del CYP3A4, puede aumentar la absorción del aliskiren y disminuir su excreción biliar con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos (1,8 veces).

Las comidas con alto contenido en grasas reducen de forma significativa la absorción de aliskiren.

### **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

Sólo se dispone de información sobre la eficacia y seguridad del aliskiren a corto plazo y principalmente en pacientes con hipertensión leve-moderada y sin otra patología grave asociada. La variable principal de eficacia utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos es el cambio en la TAD que es una variable intermedia. No necesariamente una reducción de la TA por cualquier vía se traduce en una reducción de la morbimortalidad a largo plazo.

El aliskiren en monoterapia ha dado lugar a descensos en la tensión arterial similares a los observados con otras clases de antihipertensivos como los IECA (lisinopril, ramipril), los ARA II (losartán, valsartán, irbesartán), antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino) y tiazidas. En algunos ensayos clínicos, los descensos de TAD han sido inferiores a los obtenidos con valsartán 160 mg y lisinopril 10 mg. En tratamiento combinado tiene efectos aditivos cuando se administra junto con hidroclorotiazida, ramipril y valsartán.

No hay datos sobre su eficacia en variables de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Por tanto, en pacientes con hipertensión leve-moderada cuando las modificaciones en el estilo de vida no sean suficientes y haya que comenzar con un tratamiento farmacológico, se deberían seguir utilizando aquellos fármacos de los que se dispone una mayor experiencia y que se han mostrado eficaces en reducir la morbi-mortalidad cardiovascular (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA, ARA II). La elección de uno sobre otro dependerá del tipo de paciente.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, IECA, ARA II, betabloqueantes.

1. **Eficacia:** Similar, e incluso inferior en el descenso de la TA a otros antihipertensivos con los que se ha comparado a corto plazo. No hay datos sobre sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
2. **Seguridad:** Similar a otros antihipertensivos con los que se ha comparado a corto plazo. Faltan datos sobre su seguridad a largo plazo.
3. **Pauta:** Una vez al día. Igual que muchos antihipertensivos.
4. **Coste:** Superior

Principio activo	Presentación	PVP (€)*	Coste tratamiento día (€)
Aliskiren 150mg	Rasilez 150mg 28 comprimidos	26,54	0,95
Hidroclorotiazida 25mg	Esidrex 25mg 20 comprimidos	2,34	0,12
Amlodipino 5mg	Amlodipino 5mg 30 comprimidos	6,85	0,23
Enalapril 20 mg	Enalapril 20mg 28 comprimidos	3,90	0,14
Lisinopril 20mg	Lisinopril 20mg 28 comprimidos	9,35	0,33
Ramipril 10 mg	Ramipril 10mg 28 comprimidos	9,77	0,35
Losartán 50 mg	Losartán 50mg 28 comprimidos	14,07	0,50
Irbesartán 150 mg	Aprovel 150 mg 28 comprimidos	24,26	0,87
Valsartán 80 mg	Diovan 80 mg 28 comprimidos	23,78	0,85

\* precio menor Orden SCO/3867/2007 cuando está definido

## CONCLUSIONES

El aliskiren es el primer fármaco comercializado de una nueva clase de antihipertensivos, los inhibidores de la renina.

Su eficacia antihipertensiva se ha evaluado en ensayos clínicos realizados todos excepto uno en pacientes con hipertensión leve-moderada, la mayoría de 8 semanas de duración. La variable principal de eficacia utilizada es el cambio en la tensión arterial diastólica. En algunos de estos ensayos, se ha comparado con otros antihipertensivos (losartán, irbesartán, valsartán, lisinopril, ramipril) mostrando una eficacia y seguridad similar. También se ha evaluado su eficacia en terapia combinada con hidroclorotiazida, valsartán y amlodipino. En la mayoría de los casos la terapia combinada fue más eficaz que la monoterapia. Dos de las combinaciones de aliskiren con hidroclorotiazida (75/12,5 y 150/6,25) no se mostraron más eficaces que la monoterapia. La combinación aliskiren /amlodipino (150/5mg) se mostró más eficaz que la dosis de 5 mg de amlodipino pero no que la de 10 mg.

No se tienen datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, y sobre variables de morbi-mortalidad cardiovascular. Esto, unido a que su coste es mayor que los

tratamientos actualmente disponibles, y que alguno de los cuales sí han demostrado disminuir la morbi-mortalidad, hace que no se pueda recomendar su uso como primera opción ni en monoterapia ni en tratamiento combinado.

### **CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra*



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Gradman AH et al. Circulation 2005;111:1012-1018  Ref. 6  Financiado por Novartis	ECA doble ciego controlado placebo y con comparador activo, multicéntrico  Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del ALK con PBO e IRB	Pacientes $\geq$ 18 años HTA leve-moderada (TAD $\geq$ 95 y $<$ 110 mm Hg)  n=652 (población ITT=649)  Criterios de exclusión: HTA grave (TAD $\geq$ 110 mm Hg o TAS $\geq$ 180 mg Hg), HTA secundaria, DM1, DM2 con HbA <sub>1c</sub> >8%, enfermedad cardiovascular o patología grave.	ALK 150 mg (n=127) ALK 300 mg (n=130) ALK 600 mg (n=130) IRB 150 mg (n=134) PBO (n=131)  Duración: 8 semanas  Pérdidas similares todos grupos	Variable principal: Reducción TAD en mm Hg respecto a la basal.  Reducción TAS en mm Hg respecto a la basal  Efectos adversos	TAD ALK 150 mg: -9,3 (0,76)* ALK 300 mg: -11,8 (0,75) <sup>†‡</sup> ALK 600 mg: -11,5 (0,75) <sup>†‡</sup> IRB 150 mg: -8,9 (0,74)* PBO: -6,3 (0,75)  TAS ALK 150 mg: -11,4 (1,25) <sup>§</sup> ALK 300 mg: -15,8 (1,23) <sup>†</sup> ALK 600 mg: -15,7 (1,23) <sup>†</sup> IRB 150 mg: -12,5 (1,21) <sup>†</sup> PBO: -5,3 (1,23) *p<0,05 frente PBO <sup>†</sup> p<0,0001 frente PBO <sup>‡</sup> p<0,05 frente IRB <sup>§</sup> p<0,001 frente PBO  similar entre los grupos: 27-37%	Aleatoriz.: 1+1  Ciego: 1  Pérdidas: 1  Total: 4
Pool JL et al. Am J Hypertens 2007;20:11-20  Ref. 7  Financiado por Novartis Pharma AG	ECA doble ciego controlado placebo multicéntrico.  Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del ALK comparado con PBO y como objetivo secundario comparar ALK/VAL frente a monoterapia y frente VAL/HTZ	Pacientes $\geq$ 18 años HTA leve-moderada (TAD $\geq$ 95 mm Hg)  n=1.123 (población ITT=1.117)  Criterios de exclusión: HTA grave (TAD $\geq$ 110 mm Hg o TAS $\geq$ 180 mg Hg), HTA secundaria, DM1, DM2 con HbA <sub>1c</sub> >8%, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave o patología grave.	ALK 75 mg (n=179) ALK 150 mg (n=178) ALK 300 mg (n=175) VAL 80 mg (n=58) VAL160 mg (n=59) VAL320 mg (n=60) ALK/VAL 75/80 (n=60) ALK/VAL 150/160 (n=60) ALK/VAL 300/320 (n=58) VAL/HTZ 160/12,5 (n=59) PBO (n=177)  Duración: 8 semanas  Pérdidas similares todos grupos	Variable principal: Reducción TAD en mm Hg ALK respecto a la basal frente PBO  Variables secundarias: Reducción TAS en mm Hg ALK respecto a la basal frente PBO Reducción TAD y TAS en mm Hg	TAD ALK 75 mg: -10,3 (0,62) ALK 150 mg: -10,3 (0,62) ALK 300 mg: -12,3 (0,62)* VAL 80 mg: -10,5 (1,07) VAL160 mg: -11,0 (1,07) <sup>†</sup> VAL320 mg: -11,3 (1,05) <sup>†</sup> ALK/VAL 75/80: -11,8 (1,05) <sup>‡</sup> ALK/VAL 150/160: -12,1 (1,05) <sup>‡</sup> ALK/VAL 300/320: -12,9 (1,07)* VAL/HTZ 160/12,5: -13,5 (1,07)* PBO: -8,6 (0,62)  TAS ALK 75 mg: -12,1 (0,96) ALK 150 mg: -12,1 (0,95) ALK 300 mg: -15,0 (0,96)* VAL 80 mg: -11,2 (1,65) VAL160 mg: -15,5 (1,65) <sup>‡</sup>	Aleatoriz.: 1+1  Ciego: 1  Pérdidas: 1  Total: 4



					<p>*p&lt;0,05 frente Pbo  †p&lt;0,001 frente Pbo  ‡ p≤0,0001 frente Pbo  §p&lt;0,05 frente monoterapia</p>	
				Efectos adversos (%)	similar entre los grupos: 35%-45%	
<p>Oparil S et al.  Lancet  2007;370:221-29  Ref. 9  Financiado por  Novartis  Pharmaceuticals  Corporation</p>	<p>ECA doble ciego controlado con placebo multicéntrico.  Objetivo: comparar la eficacia del ALK en monoterapia frente ALK+VAL</p>	<p>Pacientes ≥ 18 años con HTA (TAD ≥95 y &lt;110 mm Hg )  n=1.797 (población ITT=1.776)  Criterios de exclusión: TAS ≥ 180 mg Hg, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otra patología grave</p>	<p>ALK 150 (300) mg (n=437)  VAL 160 (320) mg (n=455)  ALK150 (300)+VAL160 (320) (n=446)  PBO (n=459)  A las 4 semanas se duplicaba la dosis.  Duración: 8 semanas  Pérdidas: ALK 12%, VAL 9%, ALK+VAL 8%, PBO 14%</p>	<p>Variable principal:  Cambio medio TAD en mm Hg respecto basal.  Variable secundaria:  Cambio medio TAS en mm Hg respecto basal.</p>	<p>TAD  ALK: -9,0*  VAL: -9,7*  ALK+VAL: -12,2*†  PBO: -4,1  TAS  ALK: -13,0*  VAL: -12,8*  ALK+VAL: -17,2*†  Pbo: -4,6  *p&lt;0,0001 frente PBO  †p&lt;0,0001 frente monoterapia</p>	<p>Aleatoriz.:1+1  Ciego: 1+1  Pérdidas: 1  Total: 5</p>
<p>Stanton A et al.  Hypertension  2003;42:1137-43  Ref. 10  Financiado por  Speedel Pharma  AG.</p>	<p>ECA doble ciego con comparador activo, multicéntrico  Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de 4 dosis de ALK comparadas con LOS.</p>	<p>Pacientes 21-70 años  TAS ≥140 mm Hg  n=226 (población ITT=197)  Criterios de exclusión: HTA secundaria o maligna, DM, coronariopatía.</p>	<p>ALK 37,5 mg (n=45)  ALK 75 mg (n=46)  ALK 150 mg (n=44)  ALK 300 mg (n=47)  LOS 100 mg (n=44)  Duración: 4 semanas</p>	<p>Variable principal:  Reducción TAS en mm Hg respecto a la basal  Efectos adversos</p>	<p>TAS  ALK 37,5 mg: -0.4  ALK 75 mg: -5,3*  ALK 150 mg: -8,0*  ALK 300 mg: -11,0*  LOS 100 mg: - 10,9*†  *p&lt; 0,001 frente basal  †p&lt;0,05 frente ALK 37,5 mg  similar entre los grupos: 22-35%</p>	<p>Aleatoriz.: 1  Ciego: 1  Pérdidas: 1  Total: 3</p>
<p>Strasser RH et al.  J Hum Hypertens  2007;21:780-87  Ref. 11  Financiado por  Novartis Pharma  AG</p>	<p>ECA doble ciego con control activo (LIS) y multicéntrico.  Objetivo: valorar la tolerabilidad y la eficacia del ALK comparado con LIS.</p>	<p>Pacientes ≥ 18 años  HTA grave (TAD ≥ 115 y &lt;120 mm Hg )  n=183  Criterios de exclusión: HTA secundaria, +3 antihipertensivos, DM con insulina, DM2 con HbA<sub>1c</sub>&gt;8%, enfermedad cardiovascular grave o patología</p>	<p>ALK 150-300 mg±HTZ 25 mg (n=125)  LIS 20-40 mg±HTZ 25 mg (n=58)  Se duplicaba la dosis de ALK o LIS y se añadía HTZ si no control TA.  ALK: 150 mg 26%, 300 mg 20%, +HTZ 54%  LIS: 20 mg 35%, 40 mg</p>	<p>Variable principal:  Tolerabilidad  Efectos adversos total  Efectos adversos más frecuentes</p>	<p>ALK: 32,8%  LIS: 29,3%  Dolor de cabeza: ALK 8,8%, LIS 8,6%  Nasofaringitis: ALK 2,4%, LIS 3,4%  Mareos: ALK 0,8%, LIS 3,4%</p>	<p>Aleatoriz.:1+1  Ciego: 1+1  Pérdidas: 1  Total: 5</p>

		grave.	21%, +HTZ 45%			
			Duración: 8 semanas Pérdidas: ALK 11,2% LIS 6,9%	Variable secundaria: Reducción TAD y TAS en mm Hg respecto a la basal	TAD ALK: 18,5 (8,7) LIS: 20,1 (7,9) TAS ALK: 20,0 (15,3) LIS: 22,3 (14,6)	
Uresin Y et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8:190-8 Ref. 12 Financiado por Novartis Pharmaceuticals Corporation	ECA doble ciego con control activo (RAM) y multicéntrico. Estudio de no inferioridad frente control activo y de superioridad de la combinación frente monoterapia.  Objetivo: valorar la eficacia y seguridad de la combinación aliskiren y ramiprilo en pacientes con diabetes e hipertensión	Pacientes $\geq$ 18 años con DM1 o DM2 HTA (TAD $\geq$ 95 y <110 mm Hg ) n=837  Criterios de exclusión: HTA secundaria, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otra patología grave.	ALK 300 mg (n=282) RAM 10 mg (n=278) ALK/RAM 300/10 (n=277)  Duración: 8 semanas  Pérdidas similares todos grupos	Variable principal: Cambio TAD mm Hg (EEM) respecto basal. Comparación ALK/RAM frente a monoterapia (superioridad) Diferencia ALK frente a RAM (no inferioridad, margen de 2 mmHg)  Variable secundaria: Cambio TAS mm Hg respecto basal  Efectos adversos	TAD ALK 300 mg: -11,3 (0,5) RAM 10 mg: -10,7 (0,5) ALK/RAM 300/10: -12,8 (0,5)*†  Dif ALK-RAM TAD -0,61 (IC 95% -2,02 a 0,80)  TAS ALK 300 mg:-14,7 (0,9)‡ RAM 10 mg: -12,0 (0,9) ALK/RAM 300/10: -16,6 (0,9)§  *p<0,05 frente ALK †p<0,01 frente RAM ‡ p<0,05 frente RAM §p<0,0001 frente RAM  similar entre los grupos: 30%-34%	Aleatoriz.:1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 4
Andersen K et al. J Hypertens 2008;26:589-99 Ref. 4 Financiado por Novartis Pharma AG	ECA doble ciego multicéntrico, con control activo  Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del aliskiren con las del ramiprilo en monoterapia y con hidroclorotiazida	Pacientes $\geq$ 18 años con HTA (TAD $\geq$ 90 y <110 mm Hg ) n=842 (población ITT=832)  Criterios de exclusión: TAS $\geq$ 180 mmHg, HTA secundaria, retinopatía hipertensiva grado III-IV, DM1 o DM2 con HbA <sub>1c</sub> >9% , enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave.	ALK 150-300 mg $\pm$ HTZ 12,5-25 mg (n=420) RAM 5 -10 mg $\pm$ HTZ 12,5-25 mg (n=422)  Necesaria adición HTZ: ALK n=193 RAM n=209  Duración: 26 semanas + 4 semanas de retirada	Variable principal: Cambio medio TAD mm Hg (EEM) a las 26 semanas respecto basal.  Variable secundaria: Cambio medio TAS mm Hg (EEM) a las 26 semanas respecto basal.  Margen de no inferioridad: 2 mm Hg para TAD y 4 mm Hg	TAD ALK: -13,2 (0,4)* RAM: -12,0 (0,4)  TAS ALK: -17,9 (0,6) † RAM: -15,2 (0,6)  *p<0,01 frente RAM †p<0,05 frente RAM	Aleatoriz.:1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 3

			Pérdidas similares en todos los grupos	para la TAS. Efectos adversos	similar entre los grupos: 19%-30%	
Verdecchia P et al. Blood Pressure 2007;16:381-91 Ref. 13 Financiado por Novartis Pharma AG	ECA doble ciego con comparador activo (LIS) y multicéntrico.  Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del aliskiren en ancianos	Pacientes $\geq 65$ años (50% $\geq 75$ años) con HTA (TAS $\geq 145$ y $< 180$ mm Hg )  n=355 (población ITT=300)  Criterios de exclusión: TAD $\geq 110$ o $< 65$ mm Hg, HTA secundaria, DM1 o DM2 con HbA <sub>1c</sub> $> 8\%$ , enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave o enfermedad renal.	ALK 75 mg (n=91) ALK 150 mg (n=84) ALK 300 mg (n=94) LIS 10 mg (n=86)  Duración: 8 semanas  Pérdidas similares en todos los grupos	Variable principal: Cambio medio TAS en 24 h mm Hg (EEM) respecto basal.  Variable secundaria: Cambio medio TAD en 24 h mm Hg (EEM) respecto basal.  Efectos adversos	TAS 24h ALK 75 mg: -8,4 (0,8) ALK 150 mg: -7,1 (0,8) ALK 300 mg: -8,7 (0,8) LIS 10 mg: -10,2 (0,9)*  TAD 24 h ALK 75 mg: -4,5 (0,5) ALK 150 mg: -3,6 (0,5) ALK 300 mg: -3,9 (0,5) LIS 10 mg: -6,3 (0,5)†‡  *p<0,01 frente ALK 150 † p<0,05 frente ALK 75 ‡ p<0,001 frente ALK 150 y 300  similar entre los grupos: 23%-32%	Aleatoriz: 1+1  Ciego: 1+1  Perdidas: 1  Total: 5
Jordan J et al. Hypertension 2007;49:1047-55 Ref. 14 Financiado por Novartis Pharma AG	ECA doble ciego, multicéntrico.  Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del aliskiren en terapia combinada	Pacientes $\geq 18$ años con HTA (TAD $\geq 95$ y $< 110$ mmHg ) e IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup>  n=489 (población ITT=487)  Criterios de exclusión: TAS $\geq 180$ mmHg, HTA secundaria, DM1 o DM2, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otra patología grave.	ALK 150-300 mg+HTZ 25 mg (n=122) IRB 150-300 mg+HTZ 25 mg (n=119) AML 5-10 mg+HTZ 25 mg (n=126) Pbo+HTZ 25 mg (n=122)  Duración: 12 semanas (Resultados 8 semanas)	Variable principal: Cambio medio TAD mmHg (EEM) a las 8 semanas respecto basal. Comparación frente PBO.  Variables secundarias: Cambio medio TAD y TAS mm Hg respecto basal comparación entre grupos 8 semanas  Efectos adversos	TAD ALK+HTZ: -11,9 (0,74)*† IRB+HTZ: -11,3 (0,72) AML+HTZ: -10,3 (0,71) Pbo+HTZ: -7,9 (0,73)  TAS ALK+HTZ: -15,8 (1,01)*† IRB+HTZ: -15,4 (1,00) AML+HTZ: -13,6 (0,98) PBO+HTZ: -8,6 (1,00) *p<0,0001 frente PBO+HTZ † ns frente IRB+HTZ y AML+HTZ  similar entre los grupos: 36%-45%	Aleatoriz: 1+1  Ciego: 1  Pérdidas: 1  Total: 4

Abreviaturas utilizadas:

ALK (aliskiren), AML (amlodipino), DM (diabetes mellitus), ECA (ensayo controlado aleatorio), EEM (error estándar de la media), HTA (hipertensión arterial), HTZ (hidroclorotiazia), IRB (irbesartan), ITT (análisis intención tratar), LIS (lisinopriilo), LOS (losartan), PBO (placebo), RAM (ramipriilo), TAD (tensión arterial diastólica), TAS (tensión arterial sistólica), VAL (valsartan).

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Rasilez: Novartis; 2008.
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Rasilez. EMEA, London; 2007.
3. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. 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.
4. Andersen K, Weinberger MH, Egan B 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;26:589-99.
5. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. 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.
6. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.
7. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20:11-20.
8. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217-26.
9. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-9.
10. 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.
11. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. 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.
12. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C 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.
13. Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007;16:381-91.
14. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007;49:1047-55.
15. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:742-50.