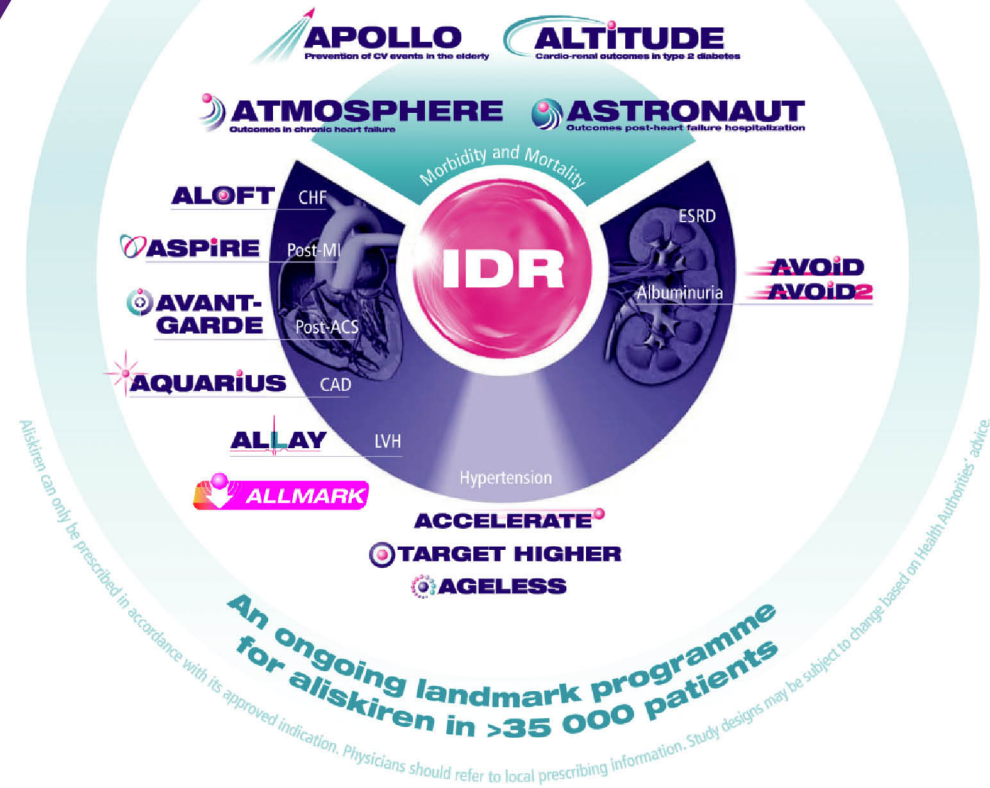


PRIMER ENCUENTRO
INVESTIGADORES
 ASPIRE HIGHER

ASPIRE HIGHER
 Moving cardio-renal protection
 beyond ACEIs and ARBs



An ongoing landmark programme
 for aliskiren in >35 000 patients

Aliskiren can only be prescribed in accordance with its approved indication. Physicians should refer to local prescribing information. Study designs may be subject to change based on Health Authorities' advice



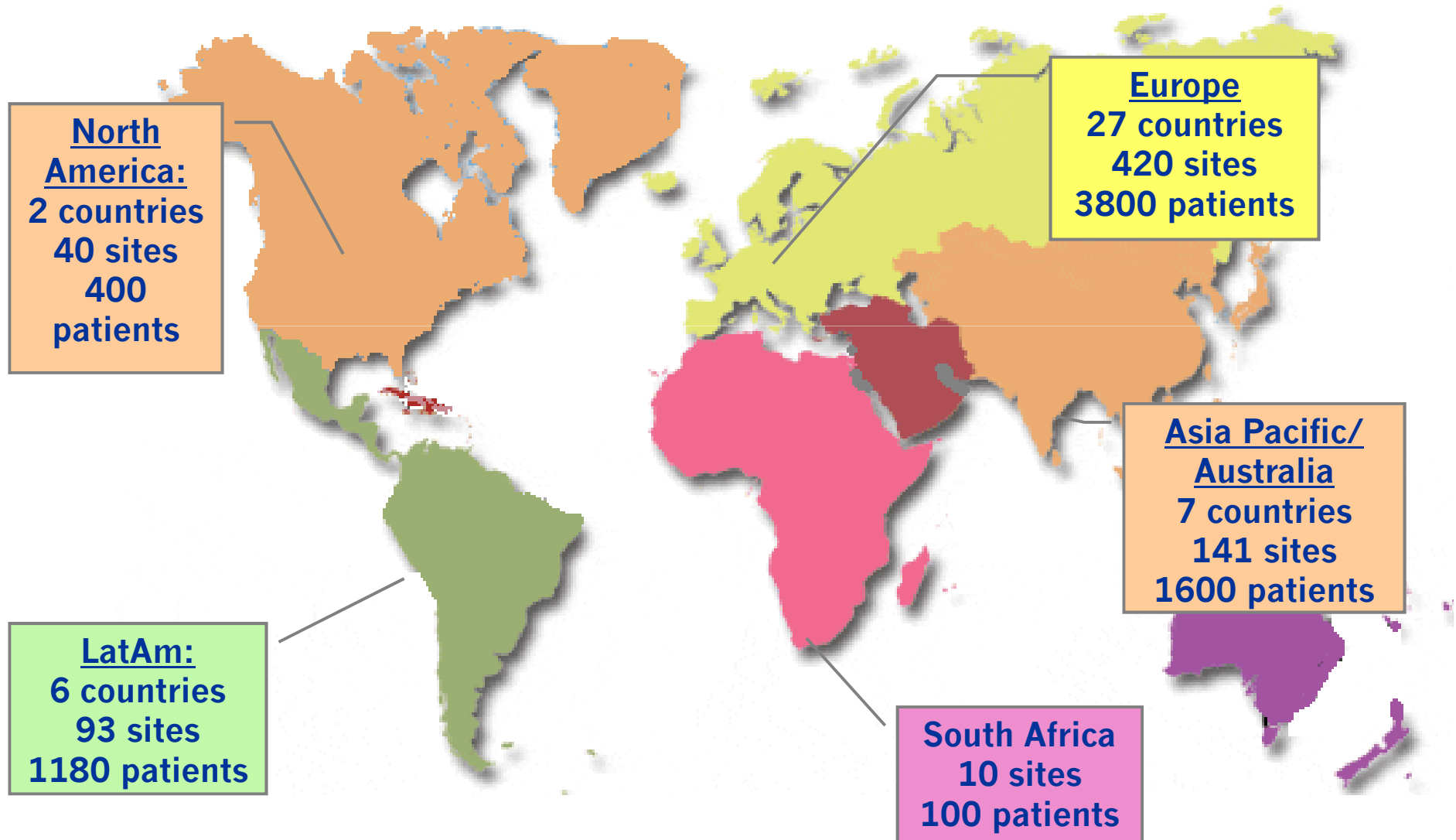
ATMOSPHERE

Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE

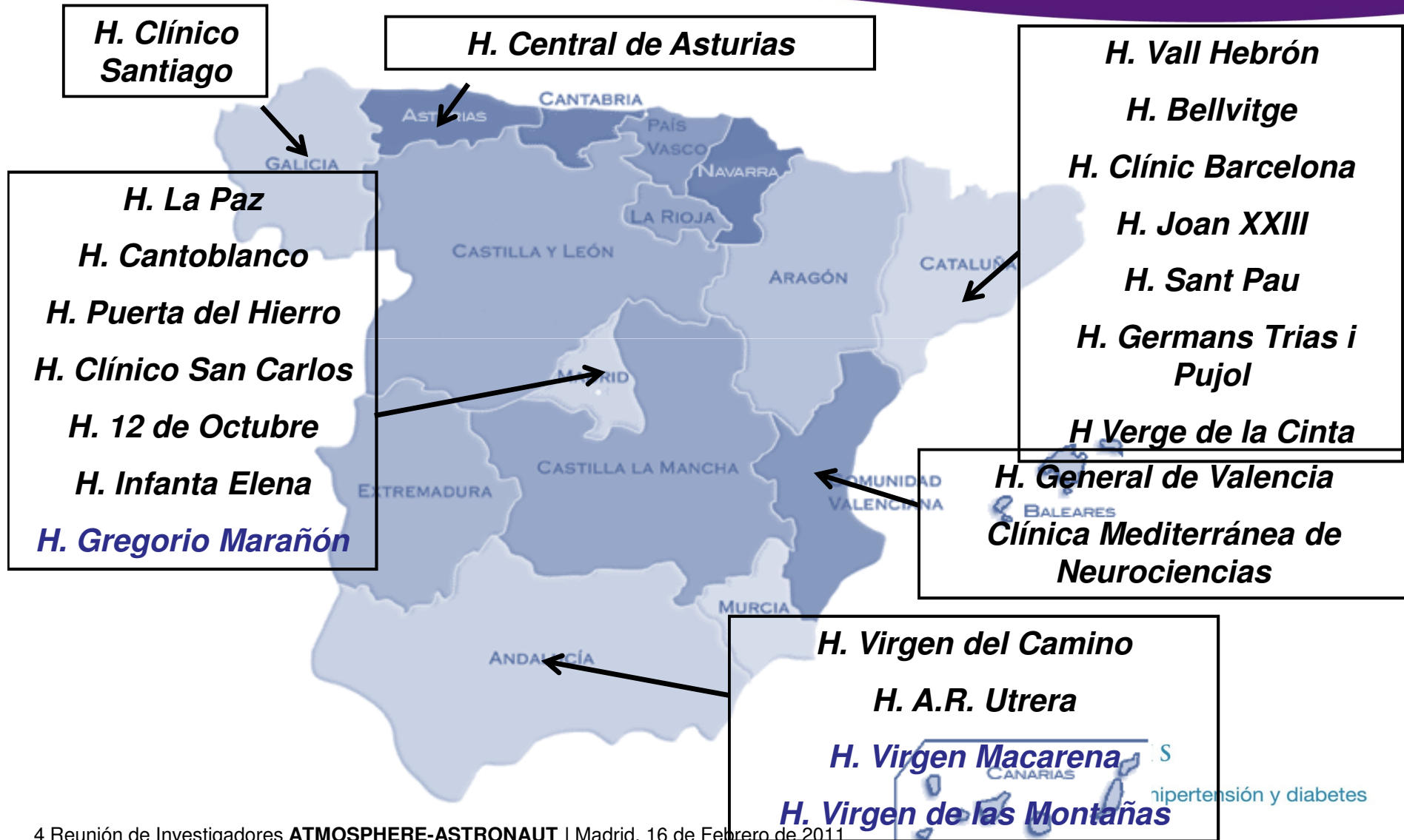
**Revisión de los criterios de
inclusión/exclusión y procedimientos**

Country Allocation (original planning) :

43 Countries, worldwide, 825 centres, 7041 patients



Centros participantes



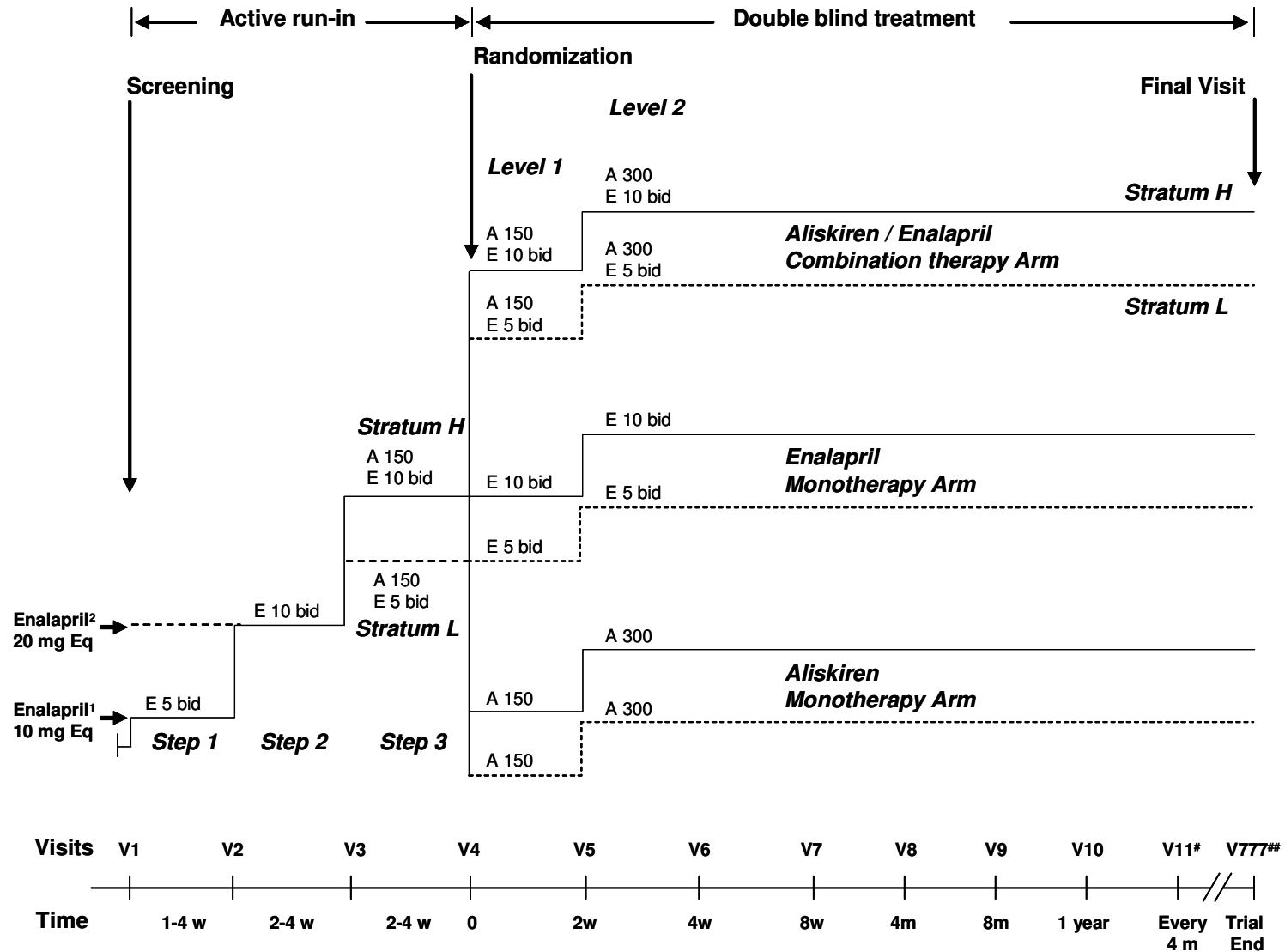
Objetivos

- Los objetivos coprincipales del estudio consisten en comprobar si la monoterapia de aliskiren es superior, o al menos no inferior, a la monoterapia de enalapril y/o comprobar si la combinación aliskiren/enalapril es superior a la monoterapia de enalapril para retrasar el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte cardiovascular o de hospitalización debida a insuficiencia cardiaca en pacientes con IC crónica (Clase II – IV de la NYHA).

Objetivos secundarios

- Evaluar si la monoterapia de aliskiren y/o la combinación aliskiren/enalapril es superior a la monoterapia de enalapril para reducir el nivel de BNP respecto a la basal hasta las visitas predefinidas
- Evaluar si la monoterapia de aliskiren y/o la combinación aliskiren/enalapril es superior a la monoterapia de enalapril para mejorar si la puntuación clínica sumaria (evaluada mediante KCCQ) respecto a la basal en un momento predefinido

Diseño del estudio



Población

- Se compondrá de pacientes con IC crónica (clase II – IV de la NYHA), de 18 o más años de edad, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 35\%$ y niveles elevados de BNP. A los pacientes se les aleatorizará en una proporción de 1:1:1 en aproximadamente 800 centros a nivel mundial.
- Para aleatorizar a 7041 pacientes (2347 pacientes por brazo) se calcula que se tendrá que aleatorizar a 14082 pacientes durante el periodo de selección. Se calcula que la tasa de fracaso en el periodo de selección será de un 50% aproximadamente.

Criterios de inclusión

1. Pacientes ambulatorios ≥ 18 años de edad, hombres y mujeres
2. Pacientes con diagnóstico de IC crónica (clase II-IV de la NYHA)
 - **FEVI $\leq 35\%$ en la visita 1** (medición local; medido en los últimos 6 meses mediante ECG, MUGA, TC, RM o angiografía ventricular).
 - Nivel elevado de BNP en la visita 1:
 - BNP ≥ 150 pg/ml (determinación local) **o bien**
 - BNP ≥ 100 pg/ml (determinación local) **y** hospitalización no prevista por IC en los 12 meses previos a la visita 1.
3. Pacientes tratados con un inhibidor de la ECA a dosis estable durante al menos 4 semanas antes de V1 (enalapril 10mg/día como mínimo o cualquier otro iECA (Ej. ramipril, quinapril, lisinopril, fosinopril, perindopril, tandolapril) en base a las dosis equivalentes descritas en la guía de equivalencias de dosis de los iECA.
4. Pacientes tratados con un betabloqueante (salvo si está contraindicado o no se tolera) a dosis estables al menos 4 semanas antes de V1 (documentar el motivo si no se cumple la dosis objetivo o no se administra la medicación).

Criterios de exclusión

1. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de las medicaciones del estudio incluidos antecedentes o alergia a IECAs, así como también si se conocen o se sospechan contraindicaciones a las medicaciones del estudio o antecedentes previos de intolerancia a altas dosis de IECAs durante el proceso de ajuste ascendente de la dosis.
2. **Pacientes tratados concomitantemente tanto con ARA-II como con antagonistas de la aldosterona, además de la medicación del estudio en la visita 1.**
3. IC descompensada aguda actual (definida como una exacerbación aguda de un estado de insuficiencia cardíaca crónica manifestada por signos y síntomas típicos de IC como disnea, cansancio, etc., que pudiese precisar terapia i.v. con diuréticos, vasodilatadores y/o fármacos inotrópicos).
4. **Hipotensión sintomática y/o PAS inferior a 95 mmHg en la visita 1 y/o PAS inferior a 90 mmHg en la visita 4.**

Criterios de exclusión

5. Síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, cirugía cardíaca, de la arteria carótida o vascular mayor, intervención coronaria percutánea (ICP) o angioplastia de la arteria carótida, en los últimos 3 meses antes de la visita 1.
6. Enfermedad coronaria o de la arteria carótida que es probable que precise intervención quirúrgica o percutánea en los 6 meses posteriores a la visita 1.
7. Insuficiencia cardíaca derecha debido a enfermedad pulmonar grave.
8. Diagnóstico de miocardiopatía periparto o inducida por quimioterapia en los 12 meses anteriores a la visita 1.
9. Pacientes con antecedentes de trasplante cardíaco o que están en lista de espera de trasplantes o que son portadores de dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI).
10. Arritmia ventricular documentada con episodios de síncope en los últimos 3 meses, antes de la visita 1, que no está tratada.

Criterios de exclusión

11. Antecedentes documentados de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular sin ICD que den lugar a consecuencias hemodinámicas significativas o que se consideren una amenaza para la vida en los 3 meses anteriores previos a la visita 1.
12. Tratamiento con antiarrítmicos Vaughn Williams Tipo Ic.
13. Bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado sin marcapasos.
14. Implante de dispositivo TRC (terapia de resincronización cardíaca) en los 3 meses previos desde la visita 1 o intención de implantar un dispositivo TRC.
15. Presencia de enfermedad valvular mitral y/o aórtica hemodinámicamente significativa, excepto regurgitación mitral secundaria a dilatación ventricular izquierda
16. Presencia de lesiones obstructivas hemodinámicamente significativas del tracto de salida del ventrículo izquierdo, incluida estenosis aórtica.

Criterios de exclusión

17. Cualquier condición quirúrgica o médica que pueda alterar significativamente la absorción, distribución, metabolismo, o excreción de las medicaciones del estudio, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes:
1. Cualquier antecedente de daño pancreático, pancreatitis o indicios de función pancreática alterada/daño indicados por valores anormales de lipasa o amilasa.
 2. Hepatopatía primaria que se considere que es potencialmente mortal.
 3. Enfermedad renal potencialmente mortal o $TFGe < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ calculada mediante la fórmula MDRD en la visita 1 y $TFGe < 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$ calculada mediante la fórmula MDRD en la visita 4 o reducción de la $TFGe$ de más del 25% desde la visita 1 hasta la visita 4 (de acuerdo con la medición del laboratorio local).
 4. Úlcera duodenal o gástrica, o hemorragia gastrointestinal/rectal durante los 3 meses anteriores a la Visita 1.
18. Potasio sérico $\geq 5,0 \text{ mmol/L}$ en la visita 1 o $\geq 5,2 \text{ mmol/L}$ en la visita 4 (de acuerdo con la medición del laboratorio local).

Criterios de exclusión

19. Antecedentes o presencia de cualquier otra enfermedad (es decir, incluidas enfermedades malignas) con una esperanza de vida de < 5 años.
20. Tratamiento doble ciego actual en ensayos de IC.
21. Participación en un estudio con fármaco en investigación en el momento del reclutamiento, o dentro de los últimos 30 días ó 5 semividas del reclutamiento, lo que suponga el período más largo.
22. Cualquier condición quirúrgica o médica que, en opinión del investigador o del monitor médico, pueda poner en peligro la evaluación de la eficacia o seguridad.
23. Antecedentes de incumplimiento de los regímenes médicos y pacientes que se considere que posiblemente no serán fiables.
24. Mujeres embarazadas o en período de lactancia,
25. Mujeres en edad fértil (WOCBP), definidas como....
26. Necesidad a largo plazo de AINEs (dosis alta) o inhibidores de COX2 (excepto aspirina a las dosis utilizadas para la profilaxis CV) (≤ 325 mg o.d.).

Criterios de exclusión



27. Tratamiento actual con ciclosporina en la visita 1.
28. Tratamiento con cualquiera de los siguientes fármacos en las últimas 4 semanas antes de la Visita 1:
 - Inhibidor directo de la renina, incluido aliskiren
 - Vasodilatadores y/o fármacos inotrópicos por vía intravenosa.

Dosis equivalentes para el switch en V1



Inhibidor de ECA	Equivalencia de dosis aproximada °	Equivalencia de dosis aproximada #
Terapia de referencia		
Enalapril *	10 mg	20 mg
Otros IECAs		
Captopril	≤ 100 mg	> 100 mg
Cilazapril	2,5 mg	5 mg
Fosinopril	≤ 20 mg	> 20 mg
Lisinopril	10 mg	20 mg
Moexipril	7,5 mg	15 mg
Perindopril	4 mg	8 mg
Quinapril	≤ 20 mg	> 20 mg
Ramipril	5 mg	10 mg
Trandolapril	2 mg	4 mg
Zofenopril	30 mg	60 mg

* Fármaco de referencia

° Dosis diaria mínima de IECA para ser elegible para la selección

Basada en las dosis recomendadas por las guías para la ICC de la ACC 2005

Criterios de seguridad a seguir: V1 y V4



Parámetros	Visita de selección	Visita de aleatorización (V4)
Hiperpotasemia *	$K^+ < 5,0 \text{ mmol/l}$	$K^+ < 5,2 \text{ mmol/l}$
Disfunción renal *	<ul style="list-style-type: none">• $TFGe \geq 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$	<ul style="list-style-type: none">• $TFG \geq 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$• Ningún descenso de la TFG de más del 25% desde V1
PA	<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión no sintomática• $PAS \geq 95 \text{ mmHg}$	<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión no sintomática• $PAS \geq 90 \text{ mmHg}$
Acontecimientos adversos	Ningún AA que impida la continuación, a juicio del investigador	Ningún AA que impida la continuación, a juicio del investigador

- Potasio y TFG e evaluados por el laboratorio local

Cambios protocolo modificación nº 1

- subestudio BPro

- What is the BPro Sub study ?

This central aortic pressure sub-study is part of the ATMOSPHERE main study and has been designed to explore the relationship between baseline central aortic pressure (CAP) (assessed with a non invasive method, BPro device) and outcomes in the in patients with CHF.

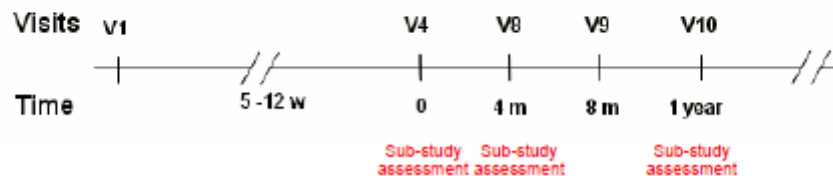
- What is the BPro device ?

The BPro device, is a non invasive pulse wave acquisition using modified applanation tonometry to acquire arterial radial pulse waves in real time. The device consist into a high fidelity tonometer incorporated into a watch strap. When the watch is first placed onto the patient, the radial wave-form is calibrated to the brachial BP, measured conventionally using a standard validated electronic BP monitor. By using the data from the radial pressure wave form a method has also been developed to accurately derive central aortic pressures in real time. The CAP traces are captured and store in computer through and special software .



- What will be the frequency of measurements ?

The central aortic pressure would be applied in pre-define study visits as follow : at Visit 4 (baseline), at Visit 8 (4 months) , and at visit 10 (1 year).



Cambios protocolo modificación nº 2



- **Nivel elevado de BNP o NT-proBNP¹ en la visita 1:**

BNP \geq 150 pg/ml (o BNP \geq 100 pg/ml y hospitalización no prevista para IC en los últimos 12 meses antes de la visita 1) (según la determinación local).

ó

NT-proBNP \geq 600 pg/ml (o NT-proBNP \geq 400 pg/ml y hospitalización no prevista para IC en los últimos 12 meses antes de la visita 1) (según la determinación local).



Permitir inclusión de pacientes con el dato local de NT-proBNP

¡OJO! NUEVA VERSIÓN de CONSENTIMIENTO INFORMADO de fecha 11 de enero de 2011!!

- **Contraindicación de uso concomitante** de Aliskiren con inhibidores p-glicoprotein (Pgp) como son el itraconazol y la ciclosporina

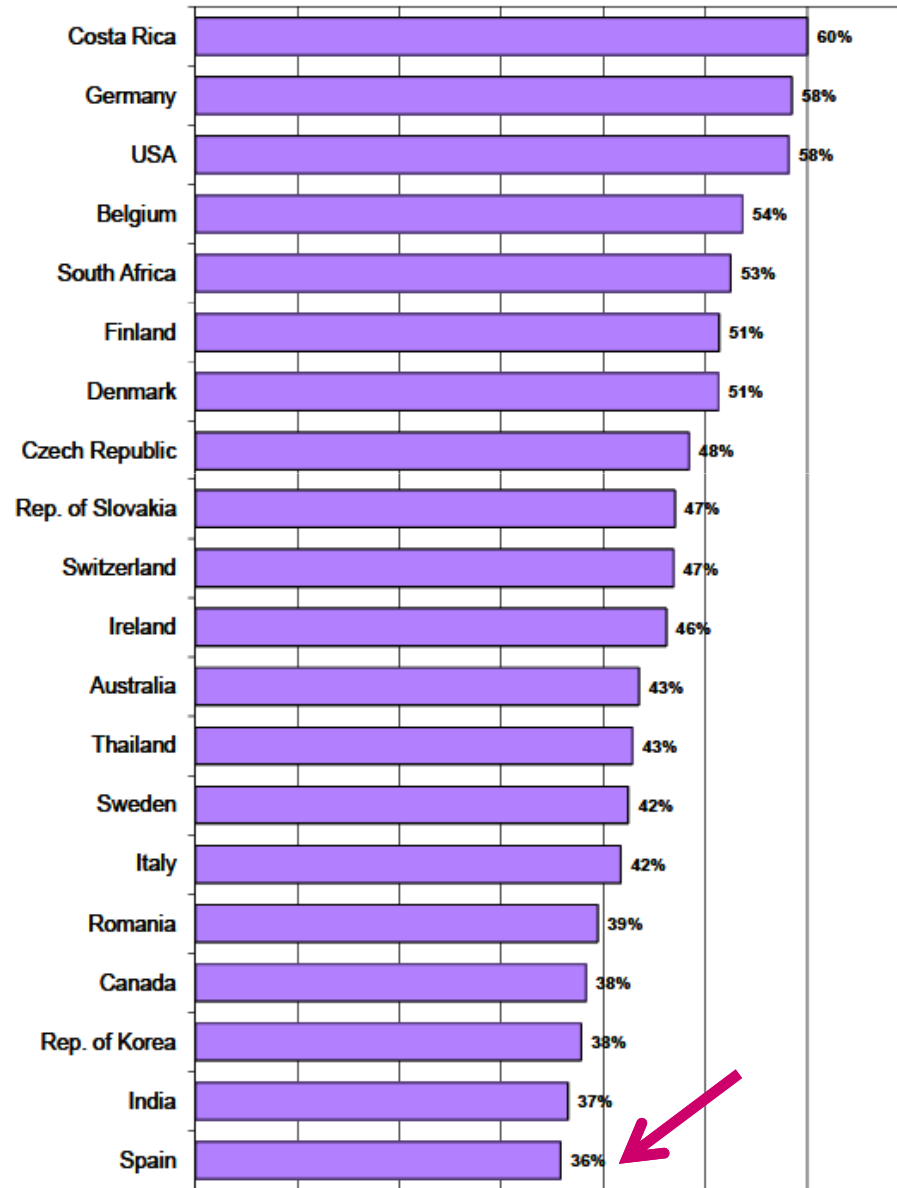


Innovando en hipertensión y diabetes

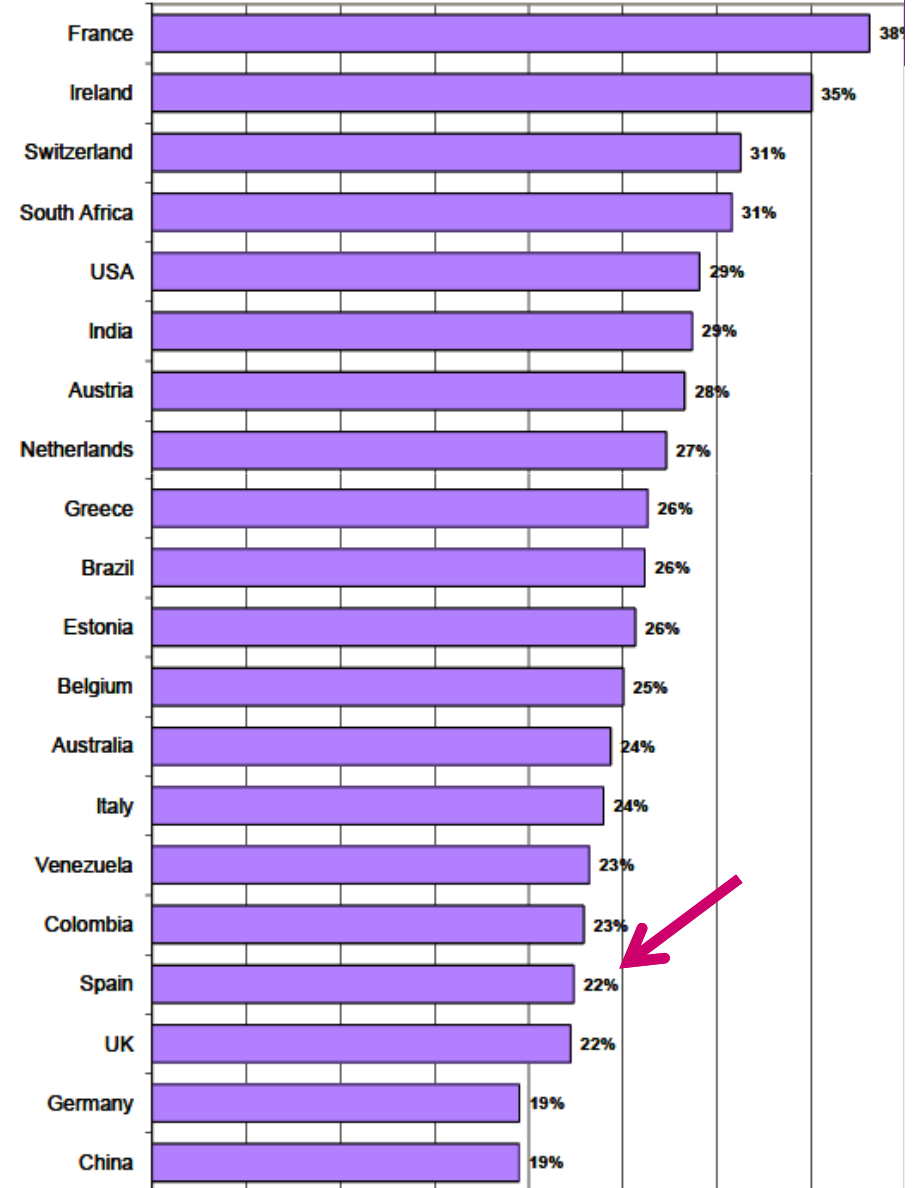
- **Actualizaciones a nivel estadístico**

Screening Failure Rate / Run in Failure Rate

Screen Failure Rate (global percentage : 39,7%)



Run-in Failure Rate (global percentage : 18,9%)



Motivos screening and run in failure



Fallo de Screening en Visita 1

- Resultado BNP
- Resultado laboratorio (K⁺ y TFG)

Fallo de run in (entre Visita 1 y Visita 4)

- Retirada de consentimiento
- Hipotensión
Hipotensión sintomática y/o PAS menor a 95 mmHg en la visita 1 o inferior a 90 mmHg en la visita 4
- Resultados Laboratorio (K⁺ y TFG)
- Ingreso del paciente