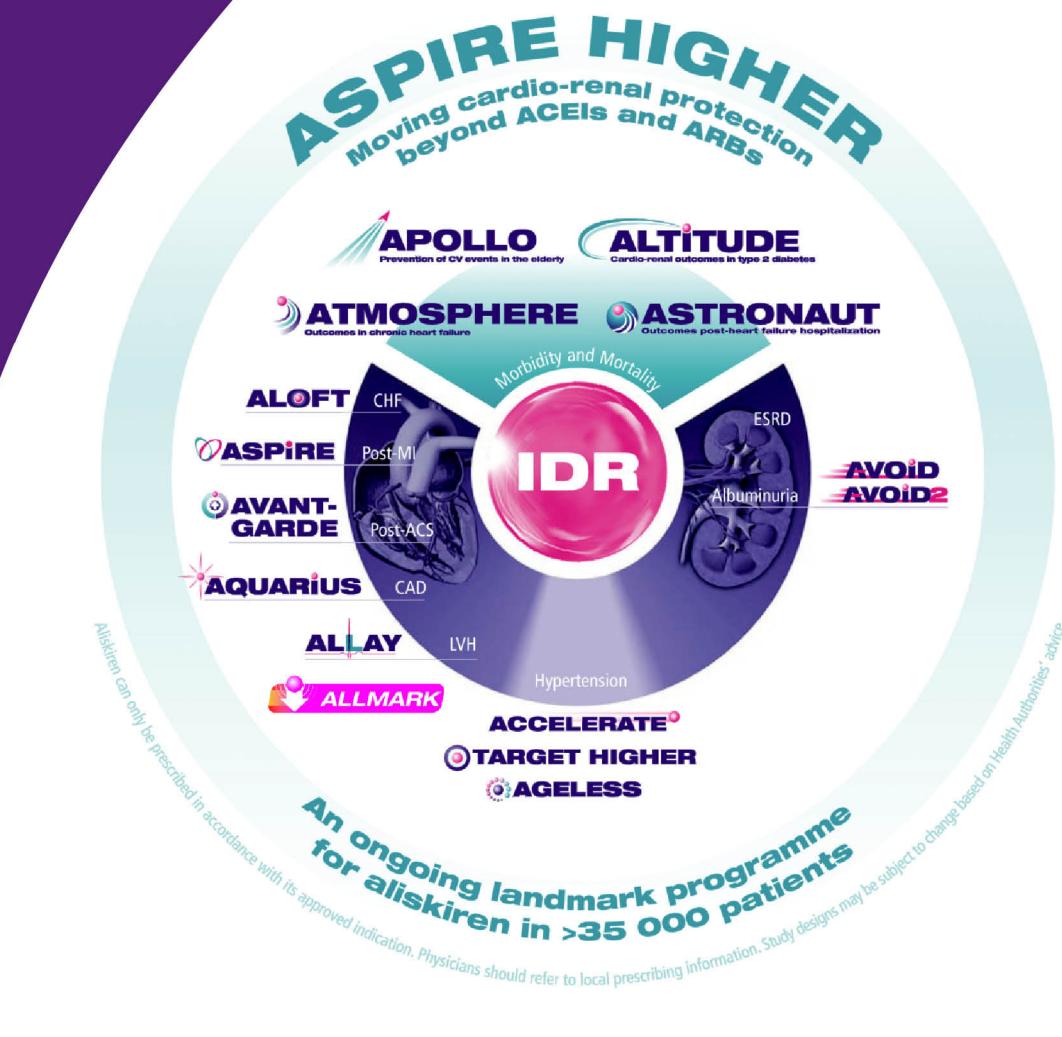


PRIMER ENCUENTRO
INVESTIGADORES
ASPIRE HIGHER



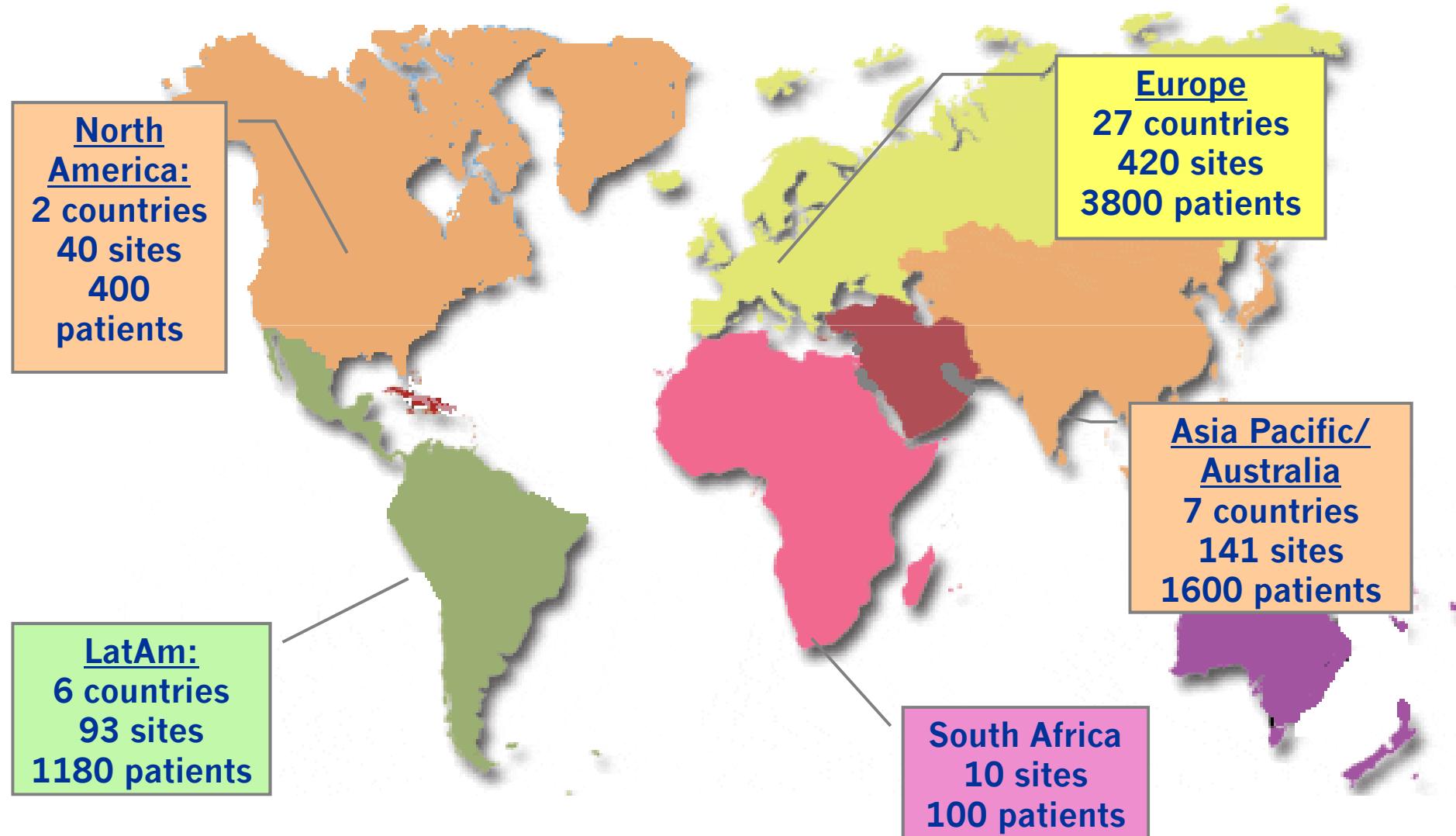


Revisión de los criterios de inclusión/exclusión y procedimientos

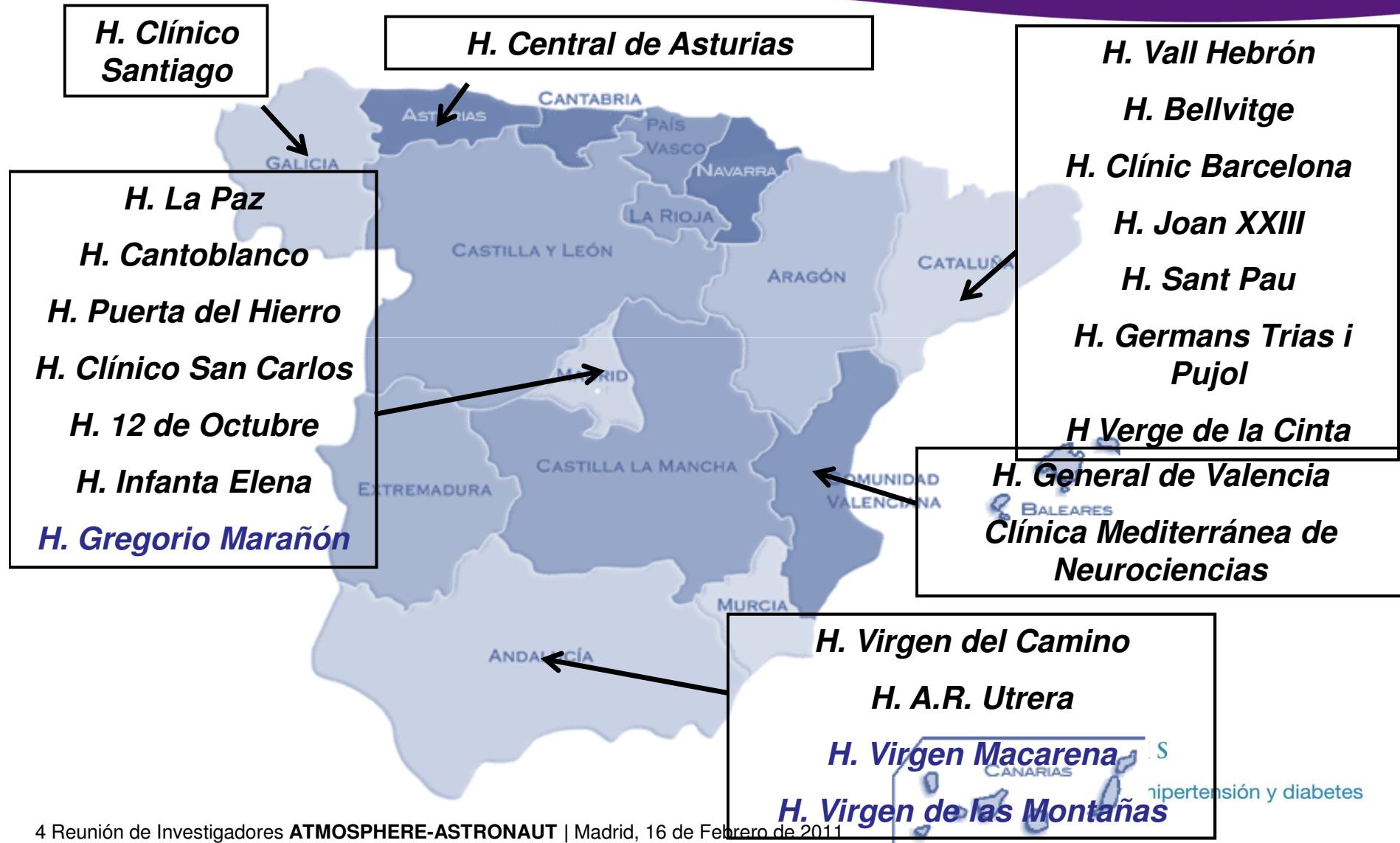
Country Allocation (original planning)

ATMOSPHERE
Aliskiren Trial to Improve Outcomes in Patients with Hypertension

43 Countries, worldwide, 825 centres, 7041 patients



Centros participantes



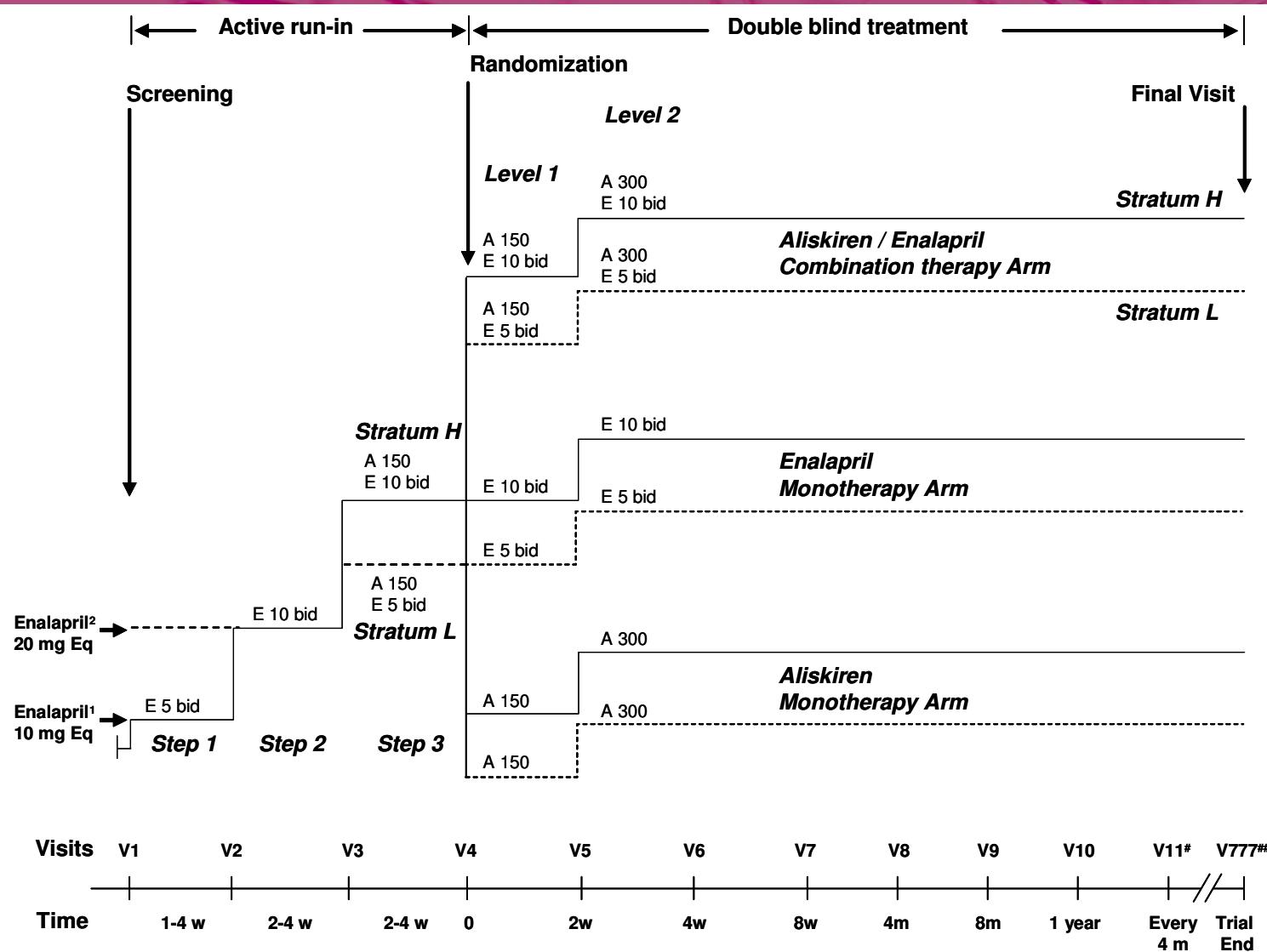
Objetivos

- 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) ≤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 IECA, así como también si se conocen o se sospechan contraindicaciones a las medicaciones del estudio o antecedentes previos de intolerancia a altas dosis de IECA 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 $\text{TFGe} < 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ calculada mediante la fórmula MDRD en la visita 1 y $\text{TFGe} < 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 IECA		
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 $\geq 40 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$	<ul style="list-style-type: none">• TFG $\geq 35 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$• Ningún descenso de la TFGe 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 TFGe 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.

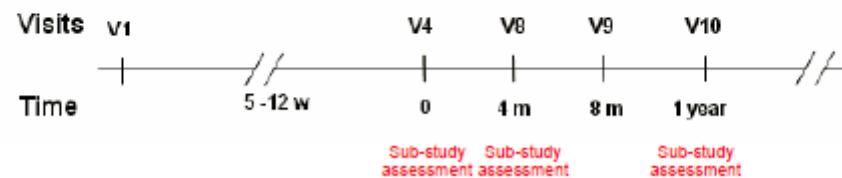
- What is the BPro device ?

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

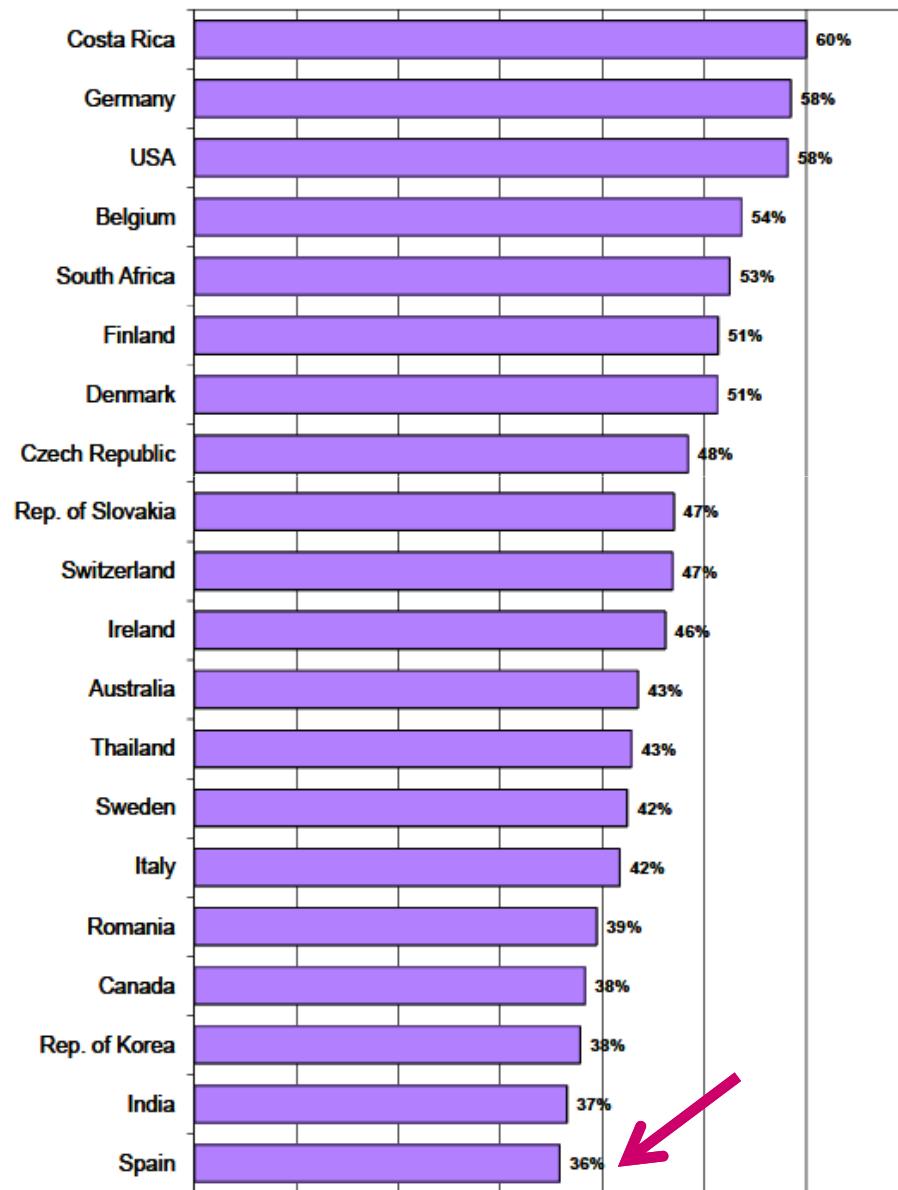


Innovando en hipertensión y diabetes

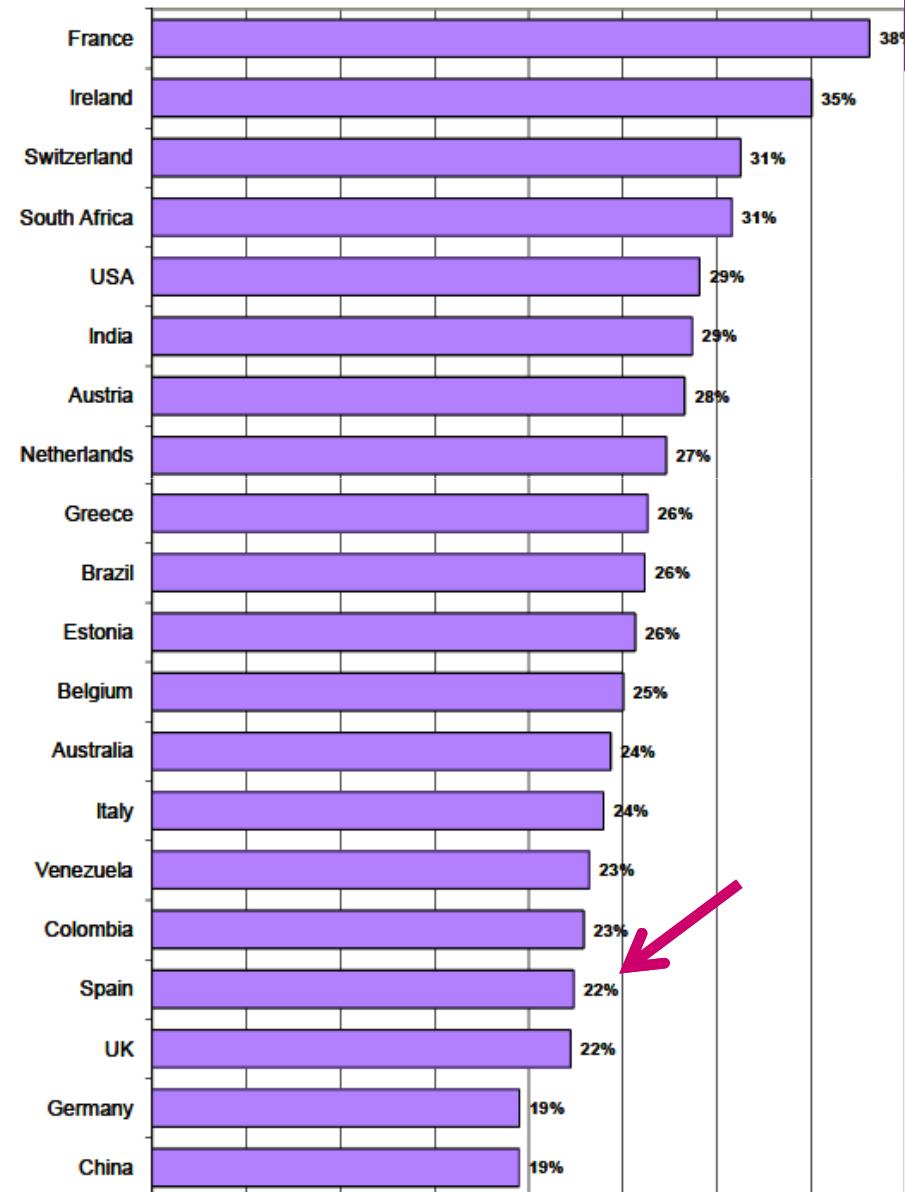
- Actualizaciones a nivel estadístico

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