



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Nueva asociación	ALISKIRENO/HIDROCLOROTIAZIDA
------------------	-------------------------------------

Nombre comercial y presentaciones	▲ Rasilez HCT® (Novartis Europharm Limited) aliskireno 150 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, 28 comprimidos (26,54 €) aliskireno 150 mg/hidroclorotiazida 25 mg, 28 comprimidos (26,54 €) aliskireno 300 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, 28 comprimidos (42,46 €) aliskireno 300 mg/hidroclorotiazida 25 mg, 28 comprimidos (42,46 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa, almidón de trigo
Condiciones de dispensación	Receta médica
Fecha de evaluación	Septiembre 2010
Fecha de comercialización	Diciembre 2009
Procedimiento de autorización	Centralizado
Grupo terapéutico	C09XA52 - Combinaciones de un inhibidor de la renina con diuréticos.

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

La nueva asociación aliskireno/hidroclorotiazida (AL/HCT) está indicada en el tratamiento de la hipertensión esencial (HTA) en adultos, en aquellos pacientes en los que presión arterial no se controlada adecuadamente con AL o HCT en monoterapia, así como en sustitución de AL e HCT en pacientes previamente tratados con ambos principios activos concomitantemente a las mismas dosis que en la combinación, en los que se alcanzan los objetivos de presión arterial.

CONTRAINDICACIONES¹

- Antecedentes de angioedema con aliskireno.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.
- Uso concomitante de aliskireno con inhibidores potentes de la gpP (ciclosporina, quinidina, verapamilo).

MECANISMO DE ACCIÓN

AL es un inhibidor directo de la renina³. HCT es un diurético tiazídico y ejerce su efecto antihipertensivo aumentando la producción de orina¹.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es un comprimido al día. En los pacientes no controlados adecuadamente con AL o HCT en monoterapia, antes de cambiar a la combinación fija, se recomienda ajustar la dosis de cada uno de los componentes. Cuando esté clínicamente indicado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija. Los pacientes tratados con AL e HCT por separado pueden cambiar a un comprimido de la combinación AL/HCT que contenga las mismas dosis.

EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de datos sobre eficacia de AL en monoterapia ni asociado a HCT sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA. Adicionalmente, tampoco se han publicado estudios comparativos de AL/HCT frente a otras asociaciones a dosis fijas de antihipertensivos considerados de primera línea.

En el informe de evaluación de la EMA se incluyen nueve estudios principales con alrededor de 9.000 pacientes, en su mayoría con HTA leve-moderada y solo en uno de ellos participaron pacientes con HTA grave no complicada. En estos estudios se comparó la combinación de AL con HCT (a dosis fijas o en preparados diferentes) frente a placebo, AL o HCT en monoterapia, y frente a otros antihipertensivos: valsartan, irbesartan, lisinopril, ramipril o amlodipino, solos o asociados a HCT. Los estudios duraron entre 8 y 52 semanas, utilizando como variable principal de eficacia el cambio en la presión arterial sistólica y/o diastólica². De todos ellos, solo cuatro se encuentran publicados de forma completa⁴⁻⁷.

En uno de los estudios en fase II destinado al establecimiento de dosis, la combinación de distintas dosis de AL+HCT (en preparados diferentes) se comparó frente a placebo, frente a AL (75, 150 y 300 mg) y frente a HCT (6,5, 12,5 y 25 mg). Después de 8 semanas de tratamiento, la administración de AL+HCT a distintas dosis fue significativamente más eficaz que HCT y AL en monoterapia en la reducción en la presión arterial diastólica (PAD)⁴.

Dos de los estudios publicados se realizaron con la asociación a dosis fija AL/HCT, en pacientes con HTA leve-moderada no controlados adecuadamente con AL 300 mg (880 pacientes)⁵ o HCT 25 mg (722 pacientes)⁶. En uno de ellos, a las 8 semanas de tratamiento, se observó una reducción de la PAD significativamente mayor en los grupos tratados con AL/HCT (300/25mg) y AL/HCT (300/12,5mg) frente a AL (300 mg): -3,58 mmHg (IC95% [-5,01, -2,15] p<0,001) y -3,12 mmHg (IC95% [-4,54, -1,70] p<0,001), respectivamente⁵. Asimismo, en el estudio comparativo frente a HCT en monoterapia, la reducción media de la PAD también fue significativamente mayor en los grupos tratados con AL/HCT (300/25mg) y AL/HCT (150/25mg) respecto al grupo tratado con HCT (25 mg): -5,94 mmHg (IC95% [-7,24, -4,63] p<0,001) y -3,73 mmHg (IC95% [-5,02, -2,43] p<0,001), respectivamente^{2,6}.

En otro estudio⁷ aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en el que se incluyeron 489 pacientes con HTA y obesidad (IMC≥30 kg/m²), la reducción en la PAD a las 8 semanas de tratamiento con respecto al valor basal fue de 11,9 mmHg en el grupo tratado con AL+HCT (300+25mg), en preparados diferentes, frente a 7,9 mmHg en el grupo tratado con HCT (25mg)+placebo, siendo esta diferencia significativa (p<0,0001). Como objetivo secundario del estudio, se comparó la reducción de la PAS/PAD en pacientes tratados con AL+HCT frente a la observada con irbesartan+HCT, amlodipino+HCT e HCT+placebo (todos en preparados diferentes), no observándose diferencias significativas entre los grupos de terapia combinada: 15,8/11,9 vs 15,4/11,3 vs 13,6/10,3 vs 8,6/7,9, respectivamente. A la vista de los resultados y siempre teniendo en cuenta que el ensayo no estaba diseñado para comparar las terapias combinadas entre sí, parece que la magnitud del efecto es similar para todas ellas.

En otro estudio de 8 semanas que evaluó la eficacia de la asociación AL/valsartan/HCT (300/320/25mg) comparada con AL/HCT (300/25mg) o valsartan/HCT (320/25mg) en pacientes con HTA no respondedores a HCT 25 mg, la reducción en la PAD fue: AL/valsartan/HCT vs AL/HCT: -5,4 mmHg (IC95% [-7,27, -3,56]) y AL/valsartan/HCT vs valsartan/HCT: -2,4 mmHg (IC95% [-4,31, -0,52])².

SEGURIDAD

En los estudios clínicos realizados, la incidencia de efectos adversos observada en pacientes tratados con la asociación de AL e HCT (a dosis fija o en preparados diferentes) fue similar a la observada con cada uno de sus componentes en monoterapia, y con la asociación de irbesartan+HCT; pero la incidencia de edema periférico fue algo inferior a la observada con la asociación de amlodipino+HCT mientras que la diarrea fue superior a la observada con ramipril+HCT. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados en dichos ensayos fueron: diarrea, nasofaringitis, cefalea, mareo, dolor de espalda, vértigo e hipercolesterolemia^{2,4-7}. También se han observado algunos efectos adversos graves como: angioedema, alteraciones hematológicas, así como hipo e hiperkalemia². A dosis elevadas el AL puede ocasionar hiperplasia de la mucosa intestinal y tumores por lo que la EMA propone el seguimiento de los pacientes tratados con la asociación AL/HCT y la realización de estudios de seguridad a largo plazo².

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Comparadores: AL en monoterapia, HCT en monoterapia, asociaciones de HCT con otros antihipertensivos (en preparados diferentes): irbesartan+HCT y amlodipino+HCT.

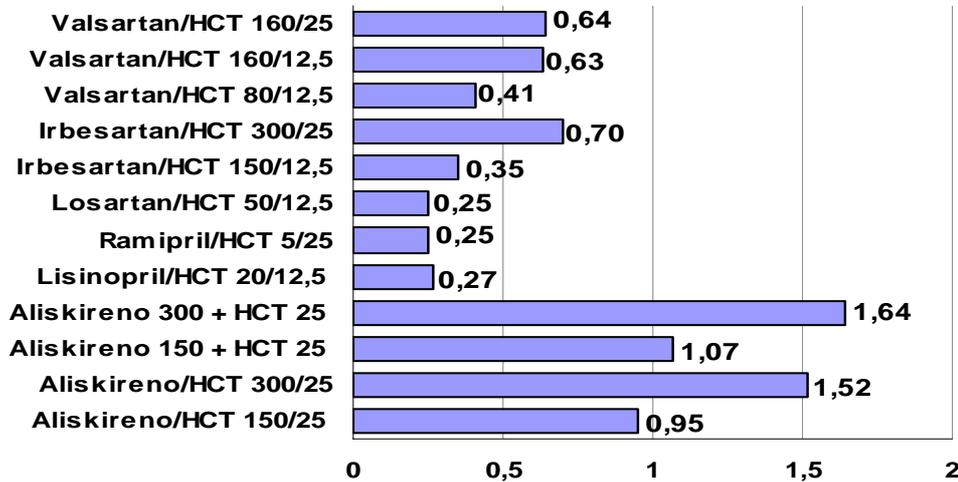
Eficacia: COMPARABLE a irbesartan+HCT y amlodipino+HCT.
SUPERIOR a cada uno de sus componentes en monoterapia.

Seguridad: COMPARABLE a irbesartan+HCT, algo más favorable que amlodipino+HCT y algo más desfavorable que ramipril+HCT.
COMPARABLE a cada uno de sus componentes en monoterapia.

Pauta: COMPARABLE a otras asociaciones de antihipertensivos con HCT a dosis fija (una dosis/día).

Coste: MÁS CARA que TODAS las asociaciones a dosis fijas de HCT con valsartan, irbesartan, losartan, ramipril y lisinopril y marginalmente MÁS BARATA que la combinación de AL con HCT en preparados diferentes.

COSTE (€/DÍA)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Independientemente de los antihipertensivos utilizados como tratamiento inicial de la HTA, en aquellos pacientes en los que no se consigue un nivel de respuesta suficiente tras utilizar distintos antihipertensivos de forma secuencial en monoterapia, podrá recurrirse a las asociaciones de antihipertensivos⁸. La selección dependerá de las características y comorbilidades que presente cada paciente. En general, se recomienda utilizar las asociaciones de los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia clínica y han mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, siendo la más indicada la de un diurético con un IECA⁹, aunque la combinación IECA/antagonista de calcio también se encuentra entre las asociaciones recomendadas¹⁰.

No se dispone de información relativa al efecto de AL (en monoterapia o asociado a HCT) sobre la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

No se dispone de estudios comparativos en los que se evalúe la asociación AL/HCT a dosis fija frente a otras combinaciones antihipertensivas a dosis fija; ni tampoco que evalúen su seguridad y eficacia a largo plazo. Cabe señalar que el AL en monoterapia no presenta ventajas respecto a otros tratamientos antihipertensivos de eficacia y seguridad demostrada, con mayor experiencia clínica y que han mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular³.

La asociación de AL con HCT -en preparados a dosis fija o administrados por separado- ha mostrado una eficacia superior en la reducción de la PAD y una incidencia de efectos adversos similar a cada uno de sus componentes en monoterapia. En uno de los estudios disponibles, la administración de AL+HCT, en preparados diferentes, presentó una eficacia y una tolerabilidad similares a irbesartan o amlodipino junto con HCT en preparados diferentes; si bien se señala que el amlodipino+HCT se asoció a mayor incidencia de edema periférico. Al comparar AL con ramipril con adición opcional de HCT, en el grupo ramipril+HCT se observó menor incidencia de diarrea.

A la vista de la información disponible, no parece que la asociación AL/HCT aporte ventajas en cuanto a su eficacia, seguridad o pauta frente a otras alternativas terapéuticas previamente disponibles para el tratamiento de la HTA y, concretamente, frente a otras asociaciones de HCT con IECA a dosis fija, para administración en una dosis/día. Cabe señalar, además, que su coste es superior al de cualquiera de estas asociaciones.

CONCLUSIONES

- La asociación aliskireno/hidroclorotiazida (AL/HCT) ha sido autorizada como tratamiento de segunda línea de la hipertensión arterial esencial (HTA) en adultos que no controlan adecuadamente su presión arterial con AL o HCT en monoterapia, así como en los pacientes previamente tratados con AL e HCT administrados concomitantemente a las mismas dosis que en la combinación y sí alcanzan los objetivos de presión arterial.

- El AL en monoterapia no presenta ventajas respecto a otros tratamientos antihipertensivos con mayor experiencia clínica y, además, no se dispone de información relativa al efecto de AL (en monoterapia o asociado a HCT) sobre la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

- No se dispone de estudios comparativos de AL/HCT frente a otras combinaciones antihipertensivas a dosis fija; ni tampoco que evalúen su seguridad y eficacia a largo plazo.

- La asociación de AL con HCT (a dosis fija o en preparados diferentes) ha mostrado una eficacia superior en la reducción de la PAD y una incidencia de efectos adversos similar a cada uno de sus componentes en monoterapia. Su eficacia y tolerabilidad parecen similares a las de otras asociaciones de HCT con antihipertensivos (irbesartan y amlodipino), también en preparados diferentes.

- A la vista de la información disponible, no parece que la asociación AL/HCT aporte ventajas frente a otras alternativas terapéuticas previamente disponibles para el tratamiento de la HTA, concretamente, frente a otras asociaciones de HCT con antihipertensivos IECA a dosis fijas, para su administración en una dosis/día. Además, su coste es superior al de cualquiera de estas asociaciones.

FRASE RESUMEN: “El aliskireno no es una primera opción ni en monoterapia ni en tratamiento combinado”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Rasilez/HCT®. Laboratorios Novartis. 2008. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilezHCT/emea-combined-h964es.pdf> [consultado en septiembre 2010].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Rasilez HCT®. EMEA H/C/964; 2009. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado en septiembre 2010].
3. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Aliskireno. Ficha Nuevo Medicamento a Examen. 2008; (147). Disponible en URL: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20337/es/contenidos/informacion/innovaciones_therap/es_1221/adjuntos/147_2008_aliskiren_c_c.pdf [consultado en septiembre 2010].
4. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schoberd B, Hsu H, Matrisciano-Dimichinod L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. J Hypertens. 2007; 25(1): 217-26.
5. Nickenig G, Simanenkov V, Lembo G, Rodriguez P, Salko T, Ritter S, et al. Efficacy of aliskiren/hydrochlorothiazide single-pill combinations in aliskiren non-responders. Blood Press 2008; Suppl 2: 31-40. Abstract in Medline Internet PubMed - National Library of Medicine 1966-2009; PMID: 19203020). Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> [consultado en julio 2010].
6. Blumenstein M, Romaszko J, Calderón A, Andersen K, Ibram G, Liu Z, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of aliskiren/hydrochlorothiazide (HCT) single-pill combinations in patients who are non-responsive to HCT 25 mg alone. Curr Med Res Opin. 2009; 25(4): 903-10.
7. 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(5): 1047-55.
8. Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. Bol Ter Andal Monogr. 2006; (22):1-39.
9. Rotaache del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñogoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaned C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.
10. Actualización de la guía de práctica clínica sobre hipertensión: recomendaciones para el tratamiento. Información farmacoterapéutica de la comarca (INFAC). 2008; 16 (7). Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es> (consultado: diciembre 2010).

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Oloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.