Ivabradina

Procoralan® Corlentor®

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN **PHF-APC***

N.13/2013

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS
Procoralan® 5mg i 7,5mg; 56 comprimits. Les Laboratoires Servier. Corlentor® 5mg i 7,5mg; 56 comprimits. Laboratorios Rovi.
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA
Lactosa
CODI ATC
C01EB
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ
Centralitzat
DATA D'AUTORITZACIÓ
Febrer 2012
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ
Amb recepta mèdica
DATA D'AVALUACIÓ
Maig 2013

Indicació avaluada: tractament de la insuficiència cardíaca crònica de classe II-IV de la *New York Heart Association* amb disfunció sistòlica, en pacients en ritme sinusal i amb una freqüència cardíaca de ≥75 batecs per minut (bpm), en associació amb el tractament estàndard -incloent el tractament amb betabloquejants-, o quan el tractament amb betabloquejants està contraindicat o no es tolera.

Punts clau

- Ivabradina és un fàrmac bloquejador del corrent I_f, autoritzat per al tractament de la malaltia arterial coronària, per a l'angina de pit estable crònica i per al tractament de la insuficiència cardíaca (IC) crònica.
- Ivabradina ha demostrat reduir la variable combinada de mort cardiovascular o ingrés hospitalari per agreujament de la IC. Aquesta reducció té lloc principalment a costa d'un dels components de la variable principal: ingressos hospitalaris. Aquest benefici s'ha observat en pacients amb insuficiència cardíaca de classe II-IV de la NYHA amb fracció d'ejecció reduïda, en ritme sinusal i amb una freqüència cardíaca (FC) ≥75 batecs per minut (bpm) i que havien rebut menys de la meitat de la dosi de betabloquejants recomanada. En el subgrup de pacients que havien rebut almenys la meitat de la dosi de betabloquejants diana, ivabradina no s'ha mostrat superior a placebo.
- Ivabradina ha reduït la mortalitat per IC però no la mortalitat global.
- L'efecte d'ivabradina depèn de la FC a l'inici del tractament i la seva utilització només està indicada en pacients amb una FC ≥75 bpm.
- Els principals efectes adversos d'ivabradina són els fenòmens oculars lluminosos (fosfens) i les alteracions cardíaques (bradicàrdia).

Paraules clau: insuficiència cardíaca crònica, betabloquejant, bradicàrdia.

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La insuficiència cardíaca (IC) és una síndrome clínica complexa que cursa amb una alteració de l'estructura o de la funció del cor, cosa que fa que sigui incapaç de mantenir una despesa cardíaca adequada per proveir les necessitats metabòliques de l'organisme. Es classifica en IC sistòlica, si existeix disfunció ventricular sistòlica i disminució de la fracció d'ejecció (FE), o en IC diastòlica, si la funció ventricular es troba preservada i la FE és normal[1].

En el cas de la IC sistòlica, el tractament d'elecció és l'administració d'un inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina (iECA) juntament amb un betabloquejant. En ambdós casos, cal començar el tractament amb dosis baixes i incrementar-les fins a aconseguir la dosi màxima autoritzada que el pacient pugui tolerar. Si els símptomes persisteixen, es pot considerar l'addició d'un antagonista de l'aldosterona[1,2]. Com a tractament simptomàtic, en pacients amb sobrecàrrega volèmica i signes de congestió (dispnea, edema), es poden administrar diürètics de nansa[1,2].

L'ús d'ivabradina podria resultar adequat com a tractament suplementari en pacients que s'ajustin estrictament a la indicació autoritzada i que estiguin simptomàtics, malgrat estar rebent la dosi màxima tolerada dels fàrmacs recomanats per al tractament de la IC (amb especial atenció a l'optimització de la dosi de betabloquejants).

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades[3,4]

Indicació avaluada: tractament de la insuficiència cardíaca crònica de classe II-IV de la *New York Heart Association*, amb disfunció sistòlica, en pacients en ritme sinusal i amb una freqüència cardíaca de ≥75 batecs per minut (bpm), en associació amb el tractament estàndard -incloent el tractament amb betabloquejants-, o quan el tractament amb betabloquejants està contraindicat o no es tolera.

Altres indicacions: tractament simptomàtic de l'angina de pit estable crònica en adults amb malaltia coronària amb ritme sinusal normal; en adults que presenten una intolerància o contraindicació a l'ús de betabloquejants; o, en associació amb betabloquejants, en pacients no controlats adequadament amb una dosi òptima de betabloquejant i amb una freqüència cardíaca de >60 bpm.

Mecanisme d'acció[3,4]

Ivabradina actua mitjançant la inhibició selectiva i específica del corrent I_f del marcapassos cardíac, que controla la despolarització diastòlica espontània en el node sinusal i regula la freqüència cardíaca. Els efectes cardíacs són específics del node sinusal sense efecte sobre els temps de conducció intra auricular, auriculoventricular o intraventricular, ni tampoc sobre la contractilitat miocàrdica ni sobre la repolarització ventricular. Ivabradina redueix la freqüència cardíaca de forma dosi dependent.

Ivabradina també pot interaccionar amb el corrent I_h retinià, molt semblant al corrent I_f cardíac, i és a través d'aquest mecanisme que es produeixen els efectes oculars adversos (fenòmens lluminosos o fosfens) associats amb ivabradina. Aquests efectes es descriuen com un augment passatger de la lluminositat en un àrea limitada del camp visual.

Dades farmacocinètiques[3,4]

Després de la seva administració oral, ivabradina s'absorbeix de forma ràpida i gairebé completa. Els aliments milloren la seva biodisponibilitat, per la qual cosa s'ha d'administrar amb aliments. Ivabradina es metabolitza ampliament en el fetge i en l'intestí a través del citocrom P450 3A4 (CYP3A4). El derivat N-desmetilat és el seu principal metabòlit actiu i s'excreta per orina i femta en un grau similar.

Posologia i forma d'administració[3,4]

La dosi inicial recomanada es de 5 mg dues vegades al dia.

Després de dues setmanes de tractament modificar la dosi:

- Si la freqüència cardíaca en repòs està de forma persistent per sobre de 60 bpm, augmentar a 7,5 mg, dues vegades al dia.
- Si la freqüència cardíaca en repòs està de forma persistent per sota de 50 bpm, o en cas de símptomes relacionats amb la bradicàrdia (marejos, fatiga, hipotensió,...), disminuir a 2,5 mg, dues vegades al dia.
- Si la freqüència cardíaca està entre 50 i 60 bpm, mantenir la dosi de 5 mg, dues vegades al dia.

Si durant el tractament, la freqüència cardíaca en repòs augmenta de forma persistent per sobre de 60 bpm, es pot ajustar la dosi a la dosi superior següent, en pacients que reben 2,5 mg dues vegades al dia o 5 mg dues vegades al dia; si la freqüència cardíaca en repòs disminueix de forma persistent per sota de 50 bpm, o el pacient experimenta símptomes relacionats amb bradicàrdia, la dosi s'ha d'ajustar a la dosi inferior, en pacients que reben 7,5 mg dues vegades al dia o 5 mg dues vegades al dia. Si la freqüència cardíaca es manté per sota de 50 bpm o persisteixen els símptomes de bradicàrdia, s'ha d'interrompre el tractament.

Els comprimits d'ivabradina s'han d'administrar per via oral, dues vegades al dia, amb l'esmorzar i el sopar.

Dades d'eficàcia

Es disposa de l'informe d'avaluació de l'European Medicines Agency (EMA)[5,6] en el qual es recull l'únic assaig clínic realitzat per a l'autorització de la nova indicació d'ivabradina en el tractament de la insuficiència cardíaca crònica (estudi SHIFT)[7].

L'estudi SHIFT va ser l'assaig pivotal, multicèntric, fase III, cegament doble, comparatiu enfront de placebo, de grups paral·lels, en el qual, després d'un període de preinclusió de 2 setmanes, 6.558 pacients amb IC de greu a moderada i disfunció sistòlica ventricular esquerra, que ja rebien tractament òptim per a la IC, van ser distribuïts de forma aleatòria per rebre ivabradina (n=3.268) o placebo (n=3.290). Només un 1-2% dels pacients inclosos en l'estudi presentava insuficiència cardíaca crònica (ICC) en classe IV de la NYHA[7].

La variable principal d'eficàcia va ser una variable combinada de mort d'origen cardiovascular (CV) o ingrés hospitalari per agreujament de la IC; com a variable secundària, entre altres, es va determinar el risc combinat de mort CV o ingrés hospitalari per agreujament de la IC, en pacients que rebien almenys el 50% de la dosi objectiu d'un betabloquejant en l'aleatorització[7].

Es van incloure 6.588 pacients amb ICC predominantment de classe funcional II (49%) i III (50%). El 89% dels pacients inclosos estaven en tractament amb betabloquejants, si bé només el 26% rebien la dosi diana. Després d'una mediana de seguiment de 22,9 mesos, ivabradina va demostrar una reducció del risc combinat de patir una mort CV o una hospitalització per agreujament de la IC (24% vs. 29% per ivabradina i placebo, respectivament; Hazard Ratio (HR) 0,82; IC 95%: 0,75-0,90; p<0,0001). La reducció absoluta del risc va ser del 4,2% i es va produir principalment a costa del component d'ingressos hospitalaris (16% vs. 21% per ivabradina i placebo, respectivament; HR 0,74; IC 95%: 0,66-0,83; p<0,0001)). Ivabradina no va tenir cap efecte sobre la mortalitat global, però sí va disminuir la mortalitat relacionada amb la IC (Taula 1)[7].

Taula 1. Principals resultats d'eficàcia

Variable		Ivabradina	Placebo	Hazard Ratio (IC 95%)	RAR (IC 95%)†	NNT (IC 95%)†
Variable principal	Variable combinada de: mort CV, hospitalització per agreujament d'IC*	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75-0,90)	-3,0% (-4,2% a -1,6%)	34 (24 a 61)
	Pacients amb FC basal ≥75 bpm**	545 (27%)	688 (33%)	0,76 (0,68-0,85)	-5,0% (-6,7% a -3,1%)	20 (15 a 33)
	Pacients amb FC basal <75 bpm**	248 (21%)	249 (21%)	0,97 (0,82-1,16)	--	--
Variables secundàries d'interès	Mort CV*	449 (14%)	491 (15%)	0,91 (0,80-1,03)	--	--
	Hospitalització per agreujament d'IC*	514 (16%)	672 (21%)	0,74 (0,66-0,83)	-3,9% (-5,1% a -2,5%)	26 (20 a 40)
	Mort per qualsevol causa *	503 (16%)	552 (17%)	0,90 (0,80-1,02)	--	--

CV: cardiovascular; FC: freqüència cardíaca; IC: insuficiència cardíaca; bpm: batecs per minut; NNT: nombre necessari a tractar; RAR: reducció absoluta del risc.

(*) Mediana de seguiment: 22,9 mesos; (**) Mediana de seguiment: 22,5 mesos

† RAR y NNT calculats a 1 any, a partir de les corbes de supervivència (Ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the Number Needed to Treat for Trials where the Outcome is Time to an Event. BMJ 1999;319:1492-5)

A petició de l'EMA, es va realitzar una anàlisi posthoc per subgrups, en funció de la FC que presentaven els pacients a l'inici de l'estudi (superior o inferior a 77 bpm, és a dir, la mitjana de FC dels pacients de l'estudi)[8]. En aquesta anàlisi es va observar que el benefici d'ivabradina sobre la variable combinada de mort CV o ingrés hospitalari per empitjorament de la IC, només es donava en els pacients amb una FC ≥77 bpm. En base a aquests resultats, ivabradina només està indicada en pacients amb FC ≥75 bpm. Aquests pacients van representar el 64% de la mostra inclosa a l'estudi SHIFT.

En el subgrup de pacients que van rebre al menys la meitat de la dosi de betabloquejants recomanada, ivabradina no va ser més eficaç que placebo (HR 0,90; IC 95%: 0,77-1,04; p=0,155). Aquests pacients representen el 56% de la mostra de l'estudi principal (n=3.181) i els motius pels quals no es van aconseguir les dosis diana de betabloquejants no estan ben caracteritzats. En aquests pacients, ivabradina no aporta beneficis i l'estratègia d'elecció és optimitzar la dosi de betabloquejants[9].

Dades de seguretat

Reaccions adverses[3,4]

L'anàlisi de les dades de seguretat d'ivabradina procedents de l'assaig SHIFT mostra que globalment ivabradina va ser ben tolerada, sense diferències en el percentatge de reaccions adverses (RA) entre ambdós grups (75% per ivabradina vs 74% en el grup de placebo).

Les dades de seguretat de l'assaig SHIFT han confirmat el perfil de RA d'ivabradina prèviament conegut. Les reaccions adverses (RA) més freqüents (>1/10) van ser els fenòmens lluminosos (fosfens) derivats del mecanisme d'acció del fàrmac. A l'assaig pivotal, el 3% dels pacients del grup ivabradina van presentar fosfens enfront de l'1% del grup placebo (un percentatge inferior al notificat en altres estudis, a causa del mètode de detecció); si bé, no s'ha precisat l'evolució ni les conseqüències d'aquestes RA[7]. Els fosfens notificats van ser en general d'intensitat lleu a moderada; la majoria van remetre durant el tractament (77,5%) i la resta al finalitzar-lo, i menys de l'1% dels pacients van necessitar modificar la seva rutina diària o suspendre el tractament degut a aquestes RA.

També es van detectar trastorns cardíacs com a bradicàrdia (3,3% dels pacients, sobretot durant els 2-3 primers mesos), bloqueig auriculoventricular (AV) de 1er grau i extrasístoles, visió borrosa, cefalees (a l'inici del tractament) i marejos. La bradicàrdia es va descriure en el 10% dels pacients, si bé només en un

1,5% (48/3232) va ser la causa de l'abandonament de l'estudi[7].

Contraindicacions[3,4]

- Hipersensibilitat a ivabradina o a algun dels excipients (conté lactosa).
- Freqüència cardíaca en repòs <60 bpm abans de l'inici del tractament.
- Xoc cardiogènic.
- Infart agut de miocardi, angina inestable.
- Hipotensió greu (<90/50 mmHg).
- Insuficiència hepàtica greu.
- Alteracions de la conducció cardíaca: malaltia del node sinusal, bloqueig sinoauricular, dependència del marcapassos, bloqueig AV de 3er grau.
- Insuficiència cardíaca aguda o inestable.

Precaucions[3,4]

- Hipotensió lleu o moderada. Hipertensió.
- Fibril·lació auricular. Arítmies cardíaques.
- Síndrome congènita d'allargament de l'interval QT o tractats amb fàrmacs que perllonguen el QT.

Interaccions amb aliments i medicaments[3,4]

Ivabradina té un elevat potencial d'interaccionar amb altres fàrmacs.

- Cal evitar l'ús concomitant d'ivabradina amb medicaments cardiovasculars i no cardiovasculars que perllonguen l'interval QT, donat que l'allargament de l'interval QT podria exacerbar-se amb el descens de la freqüència cardíaca.
- Cal tenir especial precaució si s'utilitza concomitantment amb diürètics tiazídics i de la nansa, ja que la hipopotassèmia que aquests produeixen, juntament amb la bradicàrdia d'ivabradina, pot predisposar a l'aparició d'arítmies.
- Ivabradina es metabolitza a través del CYP3A4. Els inhibidors del CYP3A4 augmenten les concentracions plasmàtiques d'ivabradina, mentre que els inductors les disminueixen. Ivabradina està contraindicada amb inhibidors potents del CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, claritromicina, eritromicina, josamicina, telitromicina, nelfinavir, ritonavir, nefazodona) i s'ha d'utilitzar amb precaució en cas d'inhibidors moderats (fluconazole, suc d'aranja, rifampicina, barbitúrics, fenitoïna, hipèric). Les concentracions plasmàtiques elevades d'ivabradina poden estar associades amb el risc de bradicàrdia excessiva.
- No es recomana l'ús concomitant amb diltiazem o verapamil, atès que pot produir un increment de l'exposició a ivabradina i un descens addicional de la freqüència cardíaca.

Utilització en grups especials[3,4]

Pacients d'edat avançada: en pacients ≥75 anys es considerarà una dosi inicial més baixa (2,5 mg dos vegades al dia) i posteriorment s'augmentarà la dosi si és necessari.

Pacients pediàtrics: no se ha establert la seguretat i eficàcia d'ivabradina en menors de 18 anys.

Insuficiència renal: els pacients amb insuficiència renal i un aclariment de creatinina (Clcr) >15 ml/min no precisen cap ajust de dosi; en el cas de pacients amb Clcr <15 ml/min no es disposa de dades i s'ha d'utilitzar amb precaució.

Insuficiència hepàtica: no es requereix un ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. Es recomana precaució en pacients amb insuficiència hepàtica moderada. Ivabradina està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

Embaràs: ivabradina està contraindicada durant l'embaràs.

Lactància: ivabradina està contraindicada durant el període de lactància.

Costos

Cost incremental

A la Taula 2 es presenten els costos del tractament amb ivabradina per a les diferents presentacions comercialitzades. Donat que per a la nova indicació d'ivabradina no existeix cap comparador davant del qual realitzar el càlcul del cost incremental, es presenten les dades de cost anual del tractament (l'opció alternativa seria no fer cap tractament).

Taula 2. Comparativa de cost del tractament avaluat de las diferents presentacions d'ivabradina comercialitzades. Preus indicats en PVP IVA, euros (€) 2013.

	Ivabradina 5 mg	Ivabradina 7,5 mg
Presentació	Procoralan® 56 comprimits Corlentor® 56 comprimits	Procoralan® 56 comprimits Corlentor® 56 comprimits
Preu envàs (PVP)*	70,40	72,12
Preu unitari	1,26	1,29
Posologia	5 mg c/12h	7,5 mg c/12h
Cost dia	2,51	2,57
Cost tractament anual	917,71	940,14

* PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, 26 de Abril 2013

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la Taula 3 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització d'ivabradina en pacients amb IC.

Taula 3. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre ivabradina en el tractament de la insuficiència cardíaca.

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	Ivabradina es recomana com opció de tractament per la IC en pacients[10]: -Amb IC i disfunció sistòlica en classe II-IV de la NYHA, i -En ritme sinusal amb una FC ≥75 bpm, i -En combinació amb la teràpia estàndard, incloent betabloquejants, IECA i antagonistes de la aldosterona, o quan el tractament amb betabloquejants està contraindicat o no es tolera, i -Amb una fracció d'ejecció ≤35%.
Scottish Medicines Consortium	Escòcia	S'accepta el seu ús, restringit només a pacients amb una FC ≥75 bpm, malgrat rebre tractament estàndard optimitzat[11].

FC: freqüència cardíaca; IC: insuficiència cardíaca; bpm: batecs per minut; NYHA: New York Heart Association.

Conclusió de l'avaluació

La nova indicació d'ivabradina, el tractament de la ICC en associació al tractament estàndard optimitzat quan aquest és insuficient, amplia l'arsenal terapèutic per al maneig de la ICC. Com que actualment no es disposa de cap altre fàrmac amb la mateixa indicació, no és possible realitzar una avaluació comparada, en termes d'eficàcia i seguretat.

Per tant, en la indicació avaluada es presenta un resum del coneixement disponible sobre ivabradina fins al moment.

En l'assaig SHIFT, ivabradina ha mostrat en relació a placebo que, administrada conjuntament amb el tractament estàndard de la IC, redueix en un 4,2% el risc absolut de la variable principal combinada de mortalitat cardiovascular o hospitalització per agreujament de la IC en pacients amb ICC amb baixa FE, en ritme sinusal i amb una freqüència cardíaca ≥75 bpm. Ivabradina no ha reduït de forma significativa les morts cardiovasculars o per qualsevol altra causa. L'estudi SHIFT també ha mostrat que en els pacients amb FC basals més baixes i/o amb dosis més altes de betabloquejants (almenys el 50% de la dosi diana), els beneficis esperats de l'addició d'ivabradina al tractament estàndard de la ICC no van ser superiors a placebo.

En aquest mateix assaig, ivabradina globalment va ser ben tolerada respecte a placebo. Les RA descrites amb major freqüència van ser: bradicàrdia, alteracions visuals i fibril·lació auricular. Aquests efectes són dosi dependents i deriven de l'efecte farmacològic.

Dictamen

QUALIFICACIÓ	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

L'ús d'ivabradina podria ser adequat, com a tractament afegit en pacients que s'ajustin estrictament a la indicació autoritzada i que estiguin simptomàtics, malgrat estar rebent la dosi màxima tolerada dels fàrmacs recomanats per al tractament de la IC (amb especial atenció a l'optimització de la dosi de betabloquejants).

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'IVABRADINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència *(Autor, publicació, ref.)*	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada *(criteris d'inclusió i exclusió)*	Pauta de tractament	Variables de mesura *(endpoint)*	Resultats *(mida / valors p / intervals de confiança)*	Comentaris *(#)*	Qualitat de l'estudi *(escala Jadad) (*)*
Swedberg K et al. Lancet. 2010; 376: 875-885. (13) Assaig SHIFT (Estudi finançat per Servier).	ACM, internacional aleatori, cegament doble, grups paral·lels i controlat enfront de PBO. **Objectiu:** Avaluar l'efecte d'IVB sobre els problemes cardiovasculars, simptomatologia i qualitat de vida, en afegir-la al tractament estàndard de pacients amb ICC i disfunció sistòlica.	N: 6558 (Distribució aleatòria). Període de prealeatorització (2 setmanes). Període de postaleatorització (fins a 42 mesos). **Criteris d'inclusió:** Pacients (homes o dones amb contraconcepció eficaç) d'edat ≥18 anys, amb ICC estable de ≥4 setmanes i amb algun ingrés hospitalari per agreujament de la IC en l'any anterior; amb ICC classe II, III o IV (≥4 setmanes) de classificació NYHA, en situació estable (≥4 setmanes); tractament de la ICC optimitzat i sense variacions (≥4 setmanes); ritme sinusal i freqüència cardíaca ≥70 bpm; disfunció sistòlica del VE, amb FE ≤35% en els 3 mesos previs. **Criteris d'exclusió (principals):** Infart de miocardi recent (<2mesos); estimulació ventricular o auriculoventricular operativa durant un 40% o més del dia; fibril·lació auricular permanent o flutter; hipotensió simptomàtica.	IVB 7,5 mg/12 h (dosis inicial: 5 mg/12 h) (n=3268) PBO (n=3290) Durada mitjana de seguiment: al voltant de 23 mesos	**Variable principal:** Un combinat de mort CV + ingrés hospitalari per agreujament de la IC. **Variables secundàries:** Un combinat de mort CV + ingrés hospitalari per agreujament de la IC, en pacients que van rebre almenys el 50% de la dosi del betabloquejant. Altres: Mortalitat per totes les causes, mort CV, ingrés hospitalari per agreujament de la IC, ingressos hospitalaris per totes les causes, ingrés hospitalari per problemes CV, mort per IC, i un combinat de mort CV, ingrés hospitalari per agreujament de la IC, o ingrés hospitalari per IAM no mortal.	**Eficàcia:** Anàlisi per ITT (N=6505: IVB=3241 i PBO= 3246) **Variables principal:** • Mort CV o ingrés hospitalari per agreujament de la IC. -IVB: 24% -PBO: 29% (HR 0,82 [0,75-0,90] p<0,0001) **Variables secundàries:** • Mortalitat total -IVB: 16% -PBO: 17% (HR 0,90 [0,80-1,02] p=0,092) • Mortalitat CV -IVB: 14% -PBO: 15% (HR 0,91 [0,80-1,03] p=0,128) • Mortalitat per IC -IVB: 3% -PBO: 5% (HR 0,74 [0,58-0,94] p=0,014) • Ingressos totals -IVB: 38% -PBO: 42% (HR 0,89 [0,82-0,96] p=0,003) • Ingressos per IC -IVB: 16% -PBO: 21% (HR 0,74 [0,66-0,83] p<0,0001) • Ingressos CV -IVB: 30% -PBO: 34% (HR 0,85 [0,78-0,92] p=0,0002) • Mort CV/ ingrés per IC/ ingrés per IAM -IVB: 25% -PBO: 30% (HR 0,82 [0,74-0,89] p<0,0001) **Seguretat:** La incidència d'EA greus va ser similar en ambdós grups. Bradicàrdia (simptomàtica o asimptomàtica) una mica superior en el grup IVB (5 i 6%, respectivament, vs 1% en grup PBO; p<0,0001). Suspensió del fàrmac per bradicàrdia: 1%	**Comparador:** Sí és adequat perquè no es disposa d'altres fàrmacs que s'afegeixin a la teràpia estàndard de la IC. **Criteris d' inclusió i/o exclusió:** La inclusió de només un 1,7% de pacients amb IC classe IV fa que els resultats de l'estudi no es pugin establir en aquesta població. **Altres biaixos o limitacions trobades:** La dosi subòptima de betabloquejant emprada en més del 75% dels pacients inclosos en l'estudi és una limitació que resta importància al benefici total de IVB en la IC. **Aplicabilitat a la pràctica clínica:** Limitada, sent preferible ajustar les dosis de betabloquejants, aconseguint dosis més elevades dels mateixos, abans que afegir IVB al tractament estàndard.	**Total : 5 punts** Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1

(*) Rang de puntuació: 0-5. **Estudi de baixa qualitat:** puntuació <3

(#) Aplicabilitat dels estudis

ACM: assaig clínic multicèntric; **CV**: cardiovascular; **EA**: efectes adversos; **FE**: fracció d'ejecció; **HR**: hazard ràtio; **IAM**: infart agut de miocardi; **IC**: insuficiència cardíaca; **ICC**: insuficiència cardíaca crònica; **ITT**: intenció de tractament; **IVB**: ivabradina; **bpm**: batecs per minut; **NYHA**: New York Heart Association; **PBO**: placebo; **VE**: ventricle esquerre.

Annex II. Taula de seguretat

INFORME D'IVABRADINA (EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA CRÒNICA): VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		IVABRADINA	**PLACEBO**
RA MÉS RELLEVANTS	Incidència, gravetat, desenllaç, predicció i prevenció (*)	Incidència global de RA: 75%. RA més freqüents: Fenòmens lluminosos (fosfens): 3% Bradicàrdia simptomàtica o asimptomàtica: 5% i 6%. (Suspensió del fàrmac per bradicàrdia: 1%) Altres RA: Fibril·lació auricular: 9% Visió borrosa: 1% Insuficiència cardíaca: 25%	Incidència global de RA: 74%: Fosfens: 1% Bradicàrdia simptomàtica o asimptomàtica: 1% i 1% (Abandonaments: <1%) Altres RA: Fibril·lació auricular: 8% Visió borrosa: <1% Insuficiència cardíaca: 29%
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RA dels principals AC (rang)	14%	13%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA (Existeix informació en els grups següents?)	Nens	NO	--
	Ancians	SÍ	--
	Embaràs	NO	--
	Lactància	NO	--
	Comorbiditat	No hi ha dades en pacients amb un aclariment de creatinina <15 ml/min. Cal utilitzar amb precaució en aquesta població. Utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica moderada. Contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica greu, ja que no ha estat estudiada en aquesta població.	--
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	S'ha d'evitar l'ús concomitant d'IVB amb medicaments cardiovasculars (quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona) i no cardiovasculars (pimozida, ziprasidona, sertindole, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa) que perllonguen l'interval QT, donat que l'allargament de l'interval QT podria exacerbar-se amb el descens de la freqüència cardíaca. Al metabolitzar-se únicament pel CYP3A4 i ser un inhibidor molt feble d'aquest citocrom, IVB no influeix en el metabolisme ni en les concentracions plasmàtiques d'altres substrats del CYP3A4. Els inhibidors del CYP3A4 augmenten les concentracions plasmàtiques d'IVB: els potents (ketoconazole, ittraconazole, claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina, nelfinavir, ritonavir i nefazodona) estan contraindicats; i els moderats (diltiazem o verapamil) no es recomanen. Les concentracions plasmàtiques elevades d'IVB poden estar associades amb el risc de bradicàrdia excessiva. Els inductors del CYP3A4 (rifampicina, barbitúrics, fenitoïna, Hypericum perforatum) disminueixen les concentracions plasmàtiques d'IVB i es requereix ajust de dosi.	--

CHMP: Comittee for Medical Products for Human Use; AC: assaig clínic; EMA: European Medicines Agency.
ICC: insuficiència cardíaca crònica; IVB: ivabradina; RA: reacció adversa; RAM: reacció adversa a medicaments.

Annex II. Taula de seguretat (continua)

INFORME D'IVABRADINA (EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA CRÒNICA): VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		IVABRADINA	**PLACEBO**
EFECTE DE CLASSE	Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic	No descrit.	--
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma de administració	Les RA més freqüents d'IVB com fosfens i bradicàrdia, són dosis dependents i estan relacionades amb l'efecte farmacològic del medicament.	--
PLA DE RISCOS I ALERTES SEGURETAT	--	El titular de l'Autorització de Comercialització es compromet a realitzar els estudis i activitats addicionals de farmacovigilància detallades en el Pla de Farmacovigilància, d'acord amb el Pla de Gestió de Riscos (PGR) i qualsevol actualització posterior d'aquest pla acordada pel CHMP. El PGR actualitzat es presentarà juntament amb l'Informe Periòdic de Seguretat. També s'ha de presentar un PGR actualitzat: • Quan es rebi una nova informació que pugui afectar a l'especificació de seguretat vigent, al Pla de Farmacovigilància o a les activitats de minimització de riscos. • Dins dels 60 dies posteriors a la consecució d'una fita important (farmacovigilància o minimització de riscos). • A petició de l'EMA. El PGR inclou identificació de riscos, com: bradicàrdia, fosfens o visió borrosa, bloqueig auriculoventricular de grau 2-3, augment de TA en pacients hipertensos, fibril·lació auricular, taquiarítmies supraventriculars, alteracions immunes. Farmacovigilància rutinària en: nens, adolescents, embarassades i dones en període de lactància (absència o limitació d'informació); insuficiència hepàtica o renal greus, pacients amb ICC i alteració de la conducció ventricular.	--
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	--	No es disposa d'estudis post-comercialització, ni estudis a llarg termini sobre la seguretat de la IVB. Fins ara, no existeix evidència d'un efecte tòxic de la IVB sobre la retina, però els efectes a llarg termini sobre la funció retiniana del tractament durant més d'un any no es coneixen actualment. Després de la experiència post comercialització d'IVB, s'han notificat casos d'alteració de la capacitat per conduir degut a símptomes visuals. Estudis preclínics a llarg termini a dosis repetides i de carcinogenicitat no van mostrar alteracions clínicament rellevants amb IVB.	--
VALORACIÓ GLOBAL DE RA	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors.	IVB ha estat estudiada en assajos clínics en els que han participat prop de 14000 pacients. En general, la IVB va ser ben tolerada i la incidència de RA va ser baixa i similar en tots dos grups, amb la excepció de bradicàrdia que va ser quelcom superior en el grup tractat amb IVB. Les RA mes freqüents associades a IVB han estat efectes lluminosos (fosfens) i bradicàrdia. Aquestes RA són dosis dependents i estan relacionades amb l'efecte farmacològic de IVB.	--

CHMP: Comittee for Medical Products for Human Use; AC: assaig clínic; EMA: European Medicines Agency;
CC: insuficiència cardíaca crònica; IVB: ivabradina; RA: reacció adversa; RAM: reacció adversa a medicaments.

BIBLIOGRAFIA

1. McMurray JJ et al. European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. The Task Force for fhe Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012; 33: 1787–1847.
2. Chronic Heart Failure. National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. August 2010. NICE Clinical Guideline Nr. 108. Disponible a: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50514/50514.pdf
3. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS–CIMA. Ficha técnica de Procoralan® (ivabradina). Laboratorios Servier. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/
4. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS–CIMA. Ficha Técnica de Corlentor® (ivabradina). Laboratorios Rovi. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Procoralan (ivabradine); March, 2012. EMA/194513/2012. EMEA/H/C/000597/II/0018 European Medicines Agency, London. Disponible a: http://www.ema.europa.eu
6. European Medicines Agency. Summary of Opinion (post authorisation). Corlentor (ivabradine). EMA/CHMP/963758/2011. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/
7. Swedberg K et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): a Randomised Placebo-Controlled Study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
8. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart Rate at Baseline Influences the Effect of Ivabradine on Cardiovascular Outcomes in Chronic Heart Failure: Analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. May 2012. PubMed PMID: 22575988.
9. Swedberg K et at. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients with Congestive Heart Failure: Is there an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings from The SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment With The If Inhibitor Ivabradine Trial) Study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(22):1938-1945.
10. Ivabradine for Treating Chronic Heart Failure. Technology Appraisal Guidance 267. NICE National Institute for Health and Clinical Excellence. NHS. 2012. Disponible a: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13581/61083/61083.pdf
11. Ivabradine 5 and 7.5mg film-coated tablets (Procoralan®) SMC Nr. (805/12). Servier Laboratories Ltd. 2012. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (**PHF-APC**) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:
Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Ivabradina.** Tractament de la insuficiència cardíaca crònica de classe II-IV de la *New York Heart Association* amb disfunció sistòlica, en pacients en ritme sinusal i amb una freqüència cardíaca de ≥75 batecs per minut (bpm), en associació amb el tractament estàndard -incloent el tractament amb betabloquejants-, o quan el tractament amb betabloquejants està contraindicat o no es tolera. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agencia de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: 28476-2013

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

www.gencat.cat/catsalut