



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

IVABRADINA
en insuficiencia cardiaca crónica

Nombre comercial y presentaciones	PROCORALAN® (Servier), CORLENTOR® (Rovi) 5 mg, 56 comprimidos recubiertos (70,40 €) 7,5 mg, 56 comprimidos recubiertos (72,12 €)
Excipiente declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Febrero 2012
Fecha de evaluación	Mayo 2013
Código ATC y grupo terapéutico	C01EB17 (Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón)

INDICACIONES¹

Indicación evaluada: tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) de clase II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es ≥ 75 latidos por minuto (lpm), en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con betabloqueantes o cuando el tratamiento con betabloqueantes está contraindicado o no se tolera.

Otras indicaciones no evaluadas en este informe: tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal: en adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de betabloqueantes; y, en asociación con betabloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de betabloqueante y cuya frecuencia cardiaca es > 60 lpm.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Frecuencia cardiaca en reposo inferior a 60 lpm antes del tratamiento
- Shock cardiogénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave ($< 90/50$ mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad del nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Insuficiencia cardiaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardiaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de 3^{er} grado
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P4503A4: antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la

- proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados².

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Ivabradina actúa mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente I_f del marcapasos cardiaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardiaca. Los efectos cardiacos son específicos del nodo sinusal sin efecto sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular, ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.

FARMACOCINÉTICA¹

Ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral. Los alimentos mejoran su biodisponibilidad por lo que se debe administrar con comida. Se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El derivado N-desmetilado es su principal metabolito activo y se excreta en un grado similar por orina y heces.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

En la ICC, el tratamiento con ivabradina sólo debe iniciarse en pacientes en situación estable.

Los comprimidos de ivabradina deben administrarse por vía oral, dos veces al día, uno por la mañana y otro por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente; siendo la dosis inicial recomendada 5 mg dos veces al día.

Después de dos semanas de tratamiento modificar la dosis:

- Si la frecuencia cardiaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, aumentar a 7,5 mg, dos veces al día.
- Si la frecuencia cardiaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día.
- Si la frecuencia cardiaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en

caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, disminuyendo a 2,5 mg, dos veces al día.

Si durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca en reposo aumenta de forma persistente por encima de 60 lpm, la dosis se podrá ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día; si la frecuencia cardiaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 lpm o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, la dosis se debe ajustar a la dosis inferior en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardiaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

EFICACIA CLÍNICA³⁻¹³

En la elaboración de este informe se ha considerado un ensayo clínico aleatorio en el que se evalúa la eficacia de ivabradina en pacientes con IC, conocido como ensayo SHIFT³ (ensayo del tratamiento de la IC sistólica con el inhibidor I_f ivabradina). En este ensayo el comparador es el placebo y se considera adecuado al no disponerse de otros fármacos que se adicionen a la terapia estándar. Las bases para el diseño del ensayo SHIFT se centran en la publicación de los resultados del ensayo BEAUTIFUL⁴.

El estudio BEAUTIFUL es un ensayo clínico aleatorio, comparativo frente a placebo y doble ciego, realizado en 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI <40%). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ivabradina a dosis de 7,5 mg/12 h, iniciando con 5 mg/12 h, o placebo. Casi el 90% de los pacientes habían tenido un infarto de miocardio previo. Entre los criterios de inclusión del estudio BEAUTIFUL no se exigía presentar IC, si bien el 85% de los pacientes presentaban al inicio IC clase NYHA II-III. La variable principal evaluada en el estudio fue la combinación de muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por infarto de miocardio o por IC⁴.

Los resultados del ensayo BEAUTIFUL no mostraron diferencias entre los pacientes tratados con ivabradina y los tratados con placebo en el objetivo primario

combinado ni en los objetivos secundarios integrantes del combinado. Al analizar los subgrupos de pacientes con frecuencia cardiaca basal ≥ 70 lpm, se observó que ivabradina no reducía de forma significativa el objetivo primario ni tampoco la mortalidad total y los ingresos por IC, pero sí la incidencia de ingresos por infarto de miocardio y la de revascularización coronaria. Aunque los resultados de este ensayo no mostraron ningún beneficio clínico tangible, ni siquiera en los 1.430 pacientes que no tomaban betabloqueantes, sí indicaron que los pacientes con una frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm presentaban un aumento del riesgo de muerte cardiovascular (34%) y un incremento en las hospitalizaciones por IC (53%) en comparación con lo observado en los pacientes con una frecuencia cardiaca < 70 lpm⁴.

El estudio **SHIFT** es el ensayo pivotal en el que se ha basado la autorización de la nueva indicación de ivabradina. Es un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos en el que, tras un periodo de 2 semanas, los pacientes con IC de grave a moderada y disfunción sistólica ventricular izquierda, que ya recibían tratamiento óptimo para la IC, fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir ivabradina o placebo³.

En el estudio, de tres años de duración, se incluyeron 6.558 pacientes con ICC clase II (49%), III (50%) y muy pocos pacientes en clase IV. La IC fue definida por una disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI $\leq 35\%$), ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 lpm, sin arritmias, sin valvulopatías graves, sin infarto de miocardio ni revascularización coronaria en los dos meses anteriores y sin accidentes vasculares cerebrales en las cuatro semanas anteriores, requiriéndose un ingreso por agravamiento de la IC en el año previo a la inclusión. Asimismo, los pacientes debían estar recibiendo tratamiento para la IC (betabloqueantes, IECA, antagonistas de la aldosterona y otros). La dosis objetivo de ivabradina fue la misma que en el ensayo BEAUTIFUL (7,5 mg/12 h)³.

La variable principal evaluada fue un combinado de muerte de origen cardiovascular e ingreso hospitalario por agravamiento de la IC. La primera variable secundaria fue un combinado de muerte de origen cardiovascular e ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en pacientes que recibieron al menos el 50%

de la dosis objetivo de un betabloqueante en la aleatorización. Otras variables secundarias fueron: mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por agravamiento de la IC, ingresos hospitalarios por todas las causas, ingreso hospitalario por problemas cardiovasculares, muerte por IC y un combinado de muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por agravamiento de la IC o ingreso hospitalario por infarto de miocardio no mortal³.

En el ensayo SHIFT se realizó análisis por ITT: de los 6.558 pacientes que se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos (n=3.268 ivabradina; n=3.290 placebo) fueron tratados 6.505 (n=3.241 ivabradina; n=3.264 placebo). Tras una mediana de seguimiento de 22,9 meses, ivabradina redujo la incidencia de la variable principal, mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC: 24% ivabradina vs. 29% placebo (HR=0,82; IC95%: de 0,75 a 0,90; $p < 0,0001$) y (HR=0,90; IC95%: de 0,77 a 1,04; $p = 0,155$) en los pacientes que tomaban al menos el 50% de la dosis recomendada de betabloqueante, considerada como la primera variable secundaria³.

El efecto favorable de la ivabradina se produjo sobre todo a expensas de la reducción de hospitalización por agravamiento de la IC: 16% ivabradina vs. 21% placebo. Ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global (16% ivabradina vs. 17% placebo; HR=0,90; IC95%: de 0,80 a 1,02; $p = 0,092$) ni sobre la mortalidad cardiovascular (14% ivabradina vs. 15% placebo; HR=0,91; IC95%: de 0,80 a 1,03; $p = 0,128$) pero sí disminuyó la mortalidad relacionada con la IC (3% ivabradina vs. 5% placebo; HR=0,74; IC95%: de 0,58 a 0,94; $p = 0,014$) aunque esto no ocurrió en el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de betabloqueantes recomendada, que fue 3.181 pacientes (56% de los pacientes incluidos en el ensayo)³.

Durante el ensayo SHIFT, la población en estudio recibió el tratamiento concomitante de la IC recomendado en las guías clínicas internacionales (betabloqueantes, IECA, antagonistas de la aldosterona y otros). De los pacientes tratados con betabloqueantes sólo el 23% recibieron la dosis objetivo de éstos y el 49% recibieron al menos la mitad de la dosis³.

Tras la publicación del ensayo SHIFT, se han publicado distintos subanálisis del mismo⁵⁻¹¹ y un estudio de cohortes¹². En estos subanálisis se han evaluado: la frecuencia cardíaca como factor de riesgo de ICC⁷, un estudio ecocardiográfico sobre el efecto de ivabradina en el remodelado ventricular izquierdo⁸, la calidad de vida de los pacientes⁹, la influencia de la dosis empleada de betabloqueantes⁶, las hospitalizaciones recurrentes por agravamiento de la IC¹⁰ y algunas observaciones sobre la reducción de la frecuencia cardíaca¹¹.

Entre estos subanálisis cabe destacar un estudio *post-hoc* realizado en el 64% de la población total incluida en el estudio SHIFT (4.150/6.505) que ha aportado los datos de evidencia de la eficacia de ivabradina, concretamente en el tipo de pacientes para los que se ha autorizado esta nueva indicación (pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm). Los pacientes incluidos en este estudio presentaban una edad media de 60 años (77% varones), el 66% con IC (47% IC clase II, 51% clase III y 2,1% clase IV) de origen isquémico, con una frecuencia cardíaca media de 84,5 lpm, una presión sanguínea sistólica y diastólica de 121 y 76 mmHg y una FEVI media de 28,7% y 28,5%. En condiciones basales el tratamiento de los pacientes era: betabloqueantes (88%), IECA y/o ARA II (90%), diuréticos (84%), antagonistas de la aldosterona (62%) y glucósidos cardíacos (24%). En relación a la terapia betabloqueante, el 23% (938/4.150) recibían la dosis

objetivo y el 48% (1986/4.150) recibían al menos la mitad de la dosis⁵. Tras una mediana de seguimiento de 22,5 meses, ivabradina redujo la incidencia de la variable principal un 27% frente al 33% en el grupo placebo, lo que equivale a una reducción del 24% del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular u hospitalización por agravamiento de IC, con respecto al placebo en cualquier momento del periodo de seguimiento en el grupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm^{5,13}. Sin embargo, en aquellos pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y dosis diana de BB no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables¹³.

En otro subanálisis en el que se evalúa la eficacia de ivabradina en subgrupos de pacientes que no han recibido tratamiento con betabloqueantes o que han recibido menos del 25% de la dosis objetivo, del 25% al 50%, del 50% al 100% o el 100% o más, se muestra que, a medida que aumenta la dosis empleada de betabloqueantes, el beneficio del tratamiento con ivabradina va disminuyendo hasta no alcanzar ninguna significación estadística⁶. El motivo por el que no se alcanzó la dosis diana de betabloqueantes en el ensayo no está claro ya que, aunque se señala la hipotensión como el motivo por el cual la mitad de los pacientes no alcanzaron la dosis diana y aun cuando la presión arterial no controlada fue uno de los efectos adversos más descritos, sólo unos pocos casos de hipotensión fueron notificados¹³.

Tabla 1. Principales resultados de los estudios^{3,5}.

Referencia	Nº de primeros eventos		IVB* (n=3.241)	PBO* (n=3.264)	HR (IC95%)
SHIFT. Lancet. 2010;376	Primaria	Mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75-0,90)
	Secundaria	Mortalidad global	503 (16%)	552 (17%)	0,90 (0,80-1,02)
	Secundaria	Mortalidad cardiovascular	449 (14%)	491 (15%)	0,91 (0,80-1,03)
	Secundaria	Hospitalización por agravamiento de IC	514 (16%)	672 (21%)	0,74 (0,66-0,83)
Referencia	Nº de primeros eventos		IVB** (n=2.052)	PBO** (n=2.098)	HR (IC95%)
Clin Res Cardiol. 2012. Subgrupo: Frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm	Primaria	Mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC	545 (27%)	688 (33%)	0,76 (0,68-0,85)
	Secundaria	Mortalidad global	340 (17%)	407 (19%)	0,83 (0,72-0,96)
	Secundaria	Mortalidad cardiovascular	304 (15%)	364 (17%)	0,83 (0,71-0,97)
	Secundaria	Hospitalización por agravamiento de IC	363 (18%)	503 (24%)	0,70 (0,61-0,80)
(*) Mediana de seguimiento: 22,9 meses					
(**) Mediana de seguimiento: 22,5 meses					

Tabla 2. RAR y NNT calculados a 1 año, a partir de las curvas de supervivencia de los estudios^{3,5}.

Referencia	Variable evaluada: nº de primeros eventos	IVB (n=3.241)	PBO (n=3.264)	RAR (IC95%)*	NNT (IC95%)*
SHIFT. Lancet. 2010;376	Mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC	15%	18%	-3,0% (-4,2% a -1,6%)	34 (24 a 61)
	Hospitalización por agravamiento de IC	12%	16%	-3,9% (-5,1% a -2,5%)	26 (20 a 40)
		(n=2.052)	(n=2.098)		
Clin Res Cardiol. 2012. Subgrupo: Frecuencia cardiaca ≥ 75 lpm	Mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC	18%	23%	-5,0% (-6,7% a -3,1%)	20 (15 a 33)
	Hospitalización por agravamiento de IC	12%	17%	-4,8% (-6,3% a -3,2%)	21 (16 a 32)

(*)Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials whose the outcome is time to an event. *BMJ*.1999; 319: 1492-5.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

Los datos de seguridad del ensayo SHIFT han confirmado el perfil de reacciones adversas conocido de ivabradina (bradicardia, alteraciones visuales y fibrilación auricular) así como un mayor número de pacientes con un inadecuado control de la presión arterial (7,1% ivabradina vs. 6,1% placebo) y mayor frecuencia de infarto de miocardio mortal (0,8% ivabradina vs. 0,4% placebo)¹³.

El análisis de los datos de seguridad de ivabradina en el ensayo SHIFT se realizó con los pacientes que al menos tomaron una dosis del fármaco estudiado (n= 3.232 ivabradina; n= 3.260 placebo). Ivabradina se toleró bien: el 75% de los pacientes del grupo ivabradina presentaron reacciones adversas frente al 74% del grupo placebo. La bradicardia es una de las reacciones adversas más frecuentes que se describió en el 10% de los pacientes aunque tan sólo en un 1,5% (48/3232) fue la causa del abandono del estudio, lo cual es destacable teniendo en cuenta que el 89% de los pacientes tomaban betabloqueantes³. Asimismo, también se han descrito de forma frecuente los extrasístoles ventriculares y el bloqueo A-V de primer grado^{1,2}. En los pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis objetivo de betabloqueantes, sólo el 1,3% (21/1577) abandonaron el ensayo por esta causa³.

En relación a las reacciones adversas visuales de ivabradina (fosfenos o visión borrosa), se pusieron en evidencia en el ensayo BEAUTIFUL (0,5% ivabradina vs. 0,2% placebo)⁴. En el ensayo SHIFT, el 3% de los pacientes del grupo ivabradina presentaron fosfenos frente al 1% del grupo placebo; si bien, no se ha precisado la evolución ni las consecuencias de esta reacciones adversas³. Los fosfenos notificados fueron en general de intensidad leve a moderada, la mayoría remitieron durante el tratamiento (77,5%) y el resto al finalizarlo y menos del 1% de los pacientes necesitó modificar su rutina diaria o suspender el tratamiento debido esta reacción adversa.

Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados:** contraindicado.
- **Insuficiencia renal:** los pacientes con insuficiencia renal y un ClCr >15 ml/min no precisan ningún ajuste de dosis; en pacientes con ClCr <15 ml/min debe utilizarse con precaución en esta población por no haber datos.
- **Insuficiencia hepática:** no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- **Menores de 18 años:** no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.
- **Pacientes \geq 75 años:** se considerará una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces al día, es decir, medio comprimido de 5 mg, dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

Interacciones¹

El potencial de ivabradina de interactuar con otros fármacos es elevado.

- Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con *medicamentos cardiovasculares* (p. ej., quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona) y *no cardiovasculares* (p. ej., pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa) que prolongan el intervalo QT puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca.
- Al metabolizarse ivabradina únicamente por el CYP3A4 y ser un inhibidor muy débil de este citocromo no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los *inhibidores e inductores del CYP3A4* pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.
- El uso concomitante de *inhibidores potentes del CYP3A4* tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado. No se recomienda su uso concomitante con los *inhibidores moderados del CYP3A4* (diltiazem o verapamilo) ya que diversos estudios han demostrado que esta asociación produce un aumento de la exposición a ivabradina y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca.

Asimismo, ivabradina debe utilizarse con precaución con: otros *inhibidores moderados del CYP3A4* (p. ej., fluconazol); zumo de pomelo; e inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum*) ya que pueden reducir la exposición y la actividad de ivabradina.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: no existen comparadores activos y se ha comparado frente a placebo. Ivabradina se ha autorizado para el tratamiento de la ICC en asociación al tratamiento estándar cuando éste es insuficiente. Ninguno de los fármacos incluidos en este tratamiento se puede considerar como comparador. Entre las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes que no se controlan con la terapia inicial (betabloqueantes, IECA) se incluyen: antagonistas de la aldosterona, digoxina, hidralazina y diuréticos.

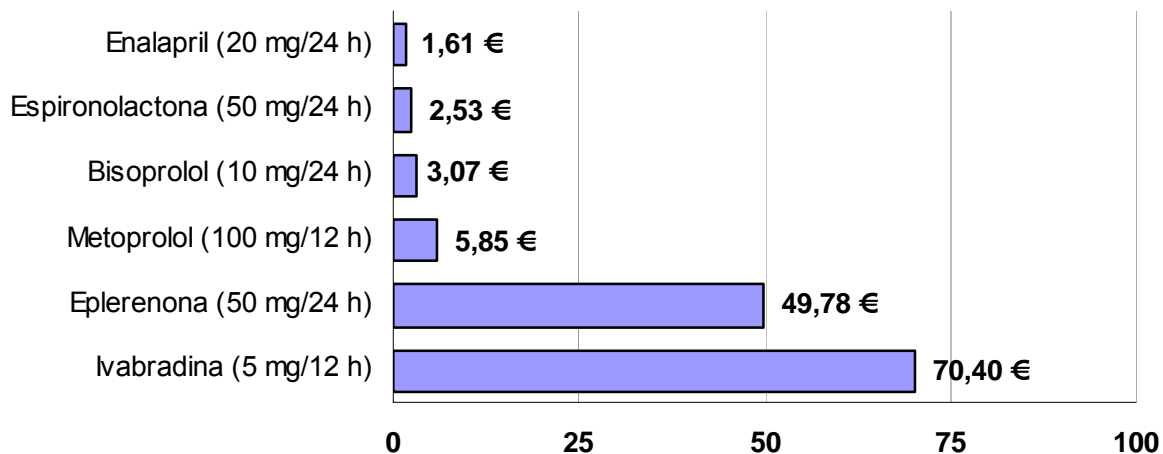
Eficacia. En el ensayo SHIFT ivabradina ha mostrado frente a placebo que, administrada junto al tratamiento estándar de la IC, reduce la mortalidad cardiovascular+ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC (variable principal) en pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA con FE reducida, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca \geq 70 lpm. Si bien, este efecto se debe en gran medida a la reducción de hospitalización por agravamiento de la IC. En el subanálisis del ensayo SHIFT en el que se analiza al subgrupo de pacientes para los que se ha autorizado ivabradina (frecuencia cardíaca \geq 75 lpm) se ha mostrado que ivabradina frente a placebo reduce de forma significativa la variable principal; sin embargo, en los pacientes tratados con la dosis diana de betabloqueantes no ha sido significativamente más eficaz.

Seguridad. En el ensayo SHIFT, ivabradina globalmente fue bien tolerada con respecto a placebo, observándose reacciones adversas en el 75% de los pacientes del grupo ivabradina frente al 74% de los tratados con placebo. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron: bradicardia, alteraciones visuales y fibrilación auricular.

Pauta. Se inicia el tratamiento con 5 mg dos veces al día y después de dos semanas de tratamiento, se puede aumentar hasta 7,5 mg dos veces al día (frecuencia cardíaca en reposo >60 lpm), o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (frecuencia cardíaca en reposo <50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión).

Coste. Más caro que otros fármacos considerados como tratamiento estándar de la ICC.

COSTE TRATAMIENTO/28 DÍAS (€)



Bot Plus 2.0, mayo 2013

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología cardiovascular muy frecuente en todo el mundo, con una elevada morbilidad y mortalidad. La IC presenta una elevada y creciente prevalencia debido al mejor pronóstico de las enfermedades que la producen como la cardiopatía isquémica (la principal causa de IC) y al envejecimiento progresivo de la población¹⁴⁻¹⁶. La ICC es la forma más común de presentación de la IC y aparece en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial de larga evolución, valvulopatías y cardiomiopatías.

El método más utilizado para realizar la valoración funcional de la IC es la escala NYHA en la que se designan cuatro clases funcionales (I, II, III y IV) basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos¹⁷:

- *Clase I:* no limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona disnea, fatiga o palpitaciones.

- *Clase II:* ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo pero la actividad ordinaria ocasiona disnea, fatiga o palpitaciones.
- *Clase III:* marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo pero la actividad física menor que la ordinaria ocasiona disnea, fatiga o palpitaciones.
- *Clase IV:* incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Ivabradina es el primer inhibidor específico de la corriente I_f del marcapasos cardíaco que se ha comercializado para el tratamiento de la IC. Según los resultados obtenidos en el ensayo SHIFT, ivabradina administrada junto al tratamiento estándar no redujo la mortalidad global aunque, al tratarse de una variable secundaria, el estudio no estaba diseñado específicamente para detectar estas diferencias. En cambio, sí redujo la mortalidad cardiovascular+ingresos hospitalarios por

agravamiento de la IC (variable principal) en pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA con FE reducida, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm. Esta reducción del objetivo primario se produjo fundamentalmente por la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, sin que hubiera reducción de la mortalidad cardiovascular. En el subgrupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de betabloqueantes (n=3.181 pacientes, el 56% de los pacientes incluidos en el ensayo) no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ivabradina y placebo en términos de mortalidad global ni en la variable principal.

Además, en el ensayo SHIFT se confirma el perfil de reacciones adversas de ivabradina (bradicardia, problemas visuales y fibrilación auricular) mostrado en anteriores ensayos clínicos.

En relación a las recomendaciones de las diferentes guías, la ESC señala que en pacientes con IC sintomática (clasificación NYHA II-IV), en ritmo sinusal y FE $\leq 35\%$ habría que considerar ivabradina para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC en los pacientes que presenten una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm a pesar del tratamiento con betabloqueantes a dosis óptimas, IECA o un ARA-II y un antagonista de la aldosterona así como en los pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm que no toleran los betabloqueantes para reducir el riesgo de hospitalizaciones¹⁷.

NICE recomienda la utilización de ivabradina en los pacientes con IC que cumplen con los requisitos que tienen que tener los pacientes para los que se ha autorizado esta nueva indicación, comenzando el tratamiento un especialista y sólo tras un periodo de estabilización del tratamiento estándar de 4 semanas con IECA, betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona¹⁸.

SMC señala que aunque ivabradina suponga una nueva opción terapéutica para disminuir la frecuencia cardíaca, al no haber demostrado que aumenta la supervivencia en pacientes con IC, como ocurre con los betabloqueantes, no puede considerarse una alternativa a estos y advierten que en el tratamiento de la IC es prioritario maximizar el tratamiento con un IECA (o ARA-II) junto a un betabloqueante y un antagonista de la aldosterona a dosis basadas en la

evidencia, considerándose ivabradina únicamente en pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm a pesar del tratamiento de fondo óptimo incluyendo betabloqueantes o como alternativa para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes en los que están contraindicados los betabloqueantes o no los toleran bien¹⁹.

Ivabradina no aporta nada nuevo en aquellos pacientes que reciban tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y al menos el 50% de la dosis diana de betabloqueante. Es preferible la optimización del tratamiento estándar y en especial, dado el favorable pronóstico producido por los betabloqueantes (reducción de la mortalidad), utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir ivabradina al tratamiento de la IC. No obstante, los pacientes que no puedan llegar a esas dosis de betabloqueante podrían beneficiarse de ivabradina, al no disponer de otra alternativa. En este sentido, ivabradina podría considerarse como **“Aporta en situaciones concretas”** para aquellos pacientes con IC clases II-IV, con una frecuencia cardíaca >75 lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda $<35\%$, a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y betabloqueantes a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados. Por otra parte es importante aclarar que existen muchos pacientes ancianos con IC a los que no se puede aumentar la dosis de BB por hipotensión y fatiga, pero que tampoco serían candidatos a ivabradina porque tienen frecuencia cardíaca <75 lpm y no están en ritmo sinusal.

CONCLUSIONES

Ivabradina se ha autorizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes o cuando éstos están contraindicados o no se toleran.

En ICC, ivabradina sólo se evaluó frente a placebo (ensayo pivotal SHIFT). Ivabradina asociada al tratamiento estándar redujo la variable combinada de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC (24% vs. 29%, para ivabradina y placebo, respectivamente; HR=0,82; IC95%: 0,75 a

0,90; $p < 0,0001$). Esta reducción se debió fundamentalmente a una disminución de los ingresos hospitalarios. En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de betabloqueantes recomendada, ivabradina no fue superior a placebo. Ivabradina ha reducido la mortalidad por IC pero no la mortalidad global.

En un análisis *post-hoc* del subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm, que ha aportado los datos de evidencia de la eficacia de ivabradina para la autorización de la indicación, el efecto de ivabradina fue significativamente superior a placebo en todas las variables del estudio. Sin embargo, en aquellos pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y dosis diana de betabloqueantes no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables.

El perfil de seguridad de ivabradina, ya conocido, se confirma en pacientes con IC, destacando: fibrilación auricular (7,9% ivabradina y 6,8% placebo), bradicardia asintomática (4,8% y 1,2%), bradicardia sintomática (4,1% y 0,7%), alteraciones visuales como fosfenos (2,8% y 0,5%) y visión borrosa (0,5%

y 0,3%). El potencial de ivabradina de interactuar con otros fármacos es elevado.

Ivabradina no aporta nada nuevo en aquellos pacientes que reciban tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y al menos el 50% de la dosis diana de betabloqueantes. Es preferible la optimización del tratamiento estándar y en especial, dado el favorable pronóstico producido por los betabloqueantes (reducción de la mortalidad), utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir ivabradina al tratamiento de la IC. No obstante, los pacientes que no puedan llegar a esas dosis de betabloqueantes podrían beneficiarse de ivabradina, al no disponer de otra alternativa. Ivabradina podría considerarse en aquellos pacientes con IC clases II-IV, con una frecuencia cardíaca > 75 lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda $< 35\%$, a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y betabloqueantes a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados.

FRASE RESUMEN: Útil únicamente en pacientes con betabloqueantes a dosis $< 50\%$ de la dosis diana o que no los toleren o los tengan contraindicados.

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”



La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica de Procoralan® (ivabradina). Laboratorios Servier y Corlentor® (ivabradina). Laboratorios Rovi.. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
2. Procoralan® (ivabradine). EMA/CHMP/712673/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP21 November 2013). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000597/WC500155439.pdf
3. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
4. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. "Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial" *Lancet*. 2008; 372: 807-16.
5. 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*. 2012 May 11. 2013 Jan;102:11-22.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. 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):1938-945.
7. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9744):886-94.
8. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2011; 32:2507-15.
9. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2395-404.
10. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012 Sep 12. doi:10.1093/eurheartj/ehs259.
11. Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1137-41.
12. Cullington D, Goode KM, Cleland JG, Clark AL. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart*. 2011;97:1961-6.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Procoralan (ivabradine); mar 2012. EMA/194513/2012. EMEA/H/C/000597/II/0018 European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
14. Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. August 2010. NICE Clinical Guideline No 108. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicedia/live/13099/50514/50514.pdf>
15. Vázquez García R, coordinador. Insuficiencia cardíaca. 2ed. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2012. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/insuficiencia_cardiaca/insuficiencia_cardiaca_2e.pdf
16. Plan Integral de Atención a las Cardiopatías de Andalucía 2005-2009 [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2005. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_cardiopatias/Plan_C_ardiopatias.pdf
17. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the 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: 1787-847.
18. Ivabradine for treating chronic heart failure. November 2012. NICE technology appraisal guidance 267. NHS.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. Manchester: NICE. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicedia/live/13581/61083/61083.pdf>

19. Ivabradine 5 and 7.5 mg film-coated tablets (Procoralan®) SMC No. (805/12). Servier Laboratories Ltd (07 September 2012). Disponible en URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf

- Commission de la Transparence: Procoralan. Sep 2012.
- Ivabradine for chronic heart failure? Drug Ther Bull. 2012; 50(10): 117-19.
- Insuffisance cardiaque: ivabradine pas mieux qu'un traitement bêtabloquant optimisé. Rev Prescr. 2011; 31(329): 209-10.

Otra lectura recomendada

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 Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

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)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Swedberg K, et al. Lancet. 2010; 376: 875-85. Ensayo SHIFT Estudio financiado por Servier.	ECM, internacional aleatorio, DC, grupos paralelos y controlado frente a PBO. Objetivo: evaluar el efecto de IVB sobre los problemas cardiovasculares, sintomatología y calidad de vida al adicionarla al tratamiento estándar de pacientes con ICC y disfunción sistólica.	n=6.558 Periodo de prealeatorización (2 semanas) Periodo de post-aleatorización (hasta 42 meses) Criterios de inclusión: pacientes (hombres o mujeres con contracepción eficaz) de edad ≥18 años con ICC estable de ≥4 sem y con algún ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en el año anterior; con ICC clase II, III o IV (≥4 sem) de clasificación NYHA, en situación estable (≥4 sem); tto de la ICC optimizado y sin variaciones (≥4 sem); ritmo sinusal y frecuencia cardiaca ≥70 lpm; disfunción sistólica del VI, con FE ≤35% en los 3 meses previos. Criterios de exclusión (principales): infarto de miocardio reciente (<2meses); estimulación ventricular o auriculoventricular operativa durante un 40% o más del día; fibrilación auricular permanente o flúter; hipotensión sintomática.	IVB 7,5 mg/12 h (dosis inicial: 5 mg/12 h) (n=3.268) PBO (n=3290) Duración media de seguimiento de alrededor de 23 meses.	Variable principal: combinada muerte cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC. Variables secundarias: combinada muerte cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en pacientes que recibieron al menos el 50% de la dosis del betabloqueante. Otras: mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por agravamiento de la IC, ingresos hospitalarios por todas las causas, ingreso hospitalario por problemas cardiovasculares, muerte por IC y un combinado de muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por agravamiento de la IC, o ingreso hospitalario por infarto de miocardio no mortal.	Eficacia: Análisis por ITT (N=6505: IVB=3241 y PBO= 3246) Variable principal . Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC. -IVB: 24% -PBO: 29% (HR 0,82 [0,75-0,90] P<0,0001) Variables secundarias . Mortalidad total -IVB: 16% -PBO: 17% (HR 0,90 [0,80-1,02] P=0,092) . Mortalidad cardiovascular -IVB: 14% -PBO: 15% (HR 0,91 [0,80-1,03] P=0,128) . Mortalidad por IC -IVB: 3% -PBO: 5% (HR 0,74 [0,58-0,94] P=0,014) . Ingresos totales -IVB: 38% -PBO: 42% (HR 0,89 [0,82-0,96] P=0,003) . Ingresos por IC -IVB: 16% -PBO: 21% (HR 0,74 [0,66-0,83] P<0,0001) . Ingresos cardiovasculares -IVB: 30%	Comparador: Sí es adecuado porque no se dispone de otros fármacos que se adicionen a la terapia estándar de la IC Criterios de inclusión y/o exclusión: La inclusión de tan sólo un 1,7% de pacientes con IC clase IV hace que los resultados del estudio no se puedan establecer en esta población Otros sesgos o limitaciones encontrados: La dosis subóptima de betabloqueantes empleada en más del 75% de los pacientes incluidos en el estudio es una limitación que resta importancia al beneficio total de la IVB en la IC Aplicabilidad a la práctica clínica (NNT): limitada, siendo preferible ajustar las dosis de betabloqueantes, alcanzando dosis más elevadas de los mismos antes que añadir IVB al tratamiento estándar.	Total: 5 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

					<p>-PBO: 34% (HR 0,85 [0,78-0,92] P=0,0002) . Muerte cardiovascular/ ingreso por IC/ ingreso por infarto agudo de miocardio -IVB: 25% -PBO: 30% (HR 0,82 [0,74-0,89] P<0,0001)</p> <p>Seguridad La incidencia de EA graves fue similar en ambos grupos.</p> <p>Bradicardia (sintomática o asintomática) algo mayor en el grupo IVB (5 y 6%, respectivamente, vs 1% en grupo PBO; p<0,0001). Suspensión del fármaco por bradicardia: 1%</p>	
--	--	--	--	--	--	--

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

(#) Aplicabilidad de los estudios

ECM: ensayo clínico multicéntrico; **DC:** doble ciego; **PBO:** placebo; **IVB:** ivabradina; **ICC:** insuficiencia cardiaca crónica; **IC:** insuficiencia cardiaca; **sem:** semanas; **tto:** tratamiento; **lpm:** latidos por minuto;

VI: ventrículo izquierdo; **FE:** fracción de eyección; **EA:** efectos adversos.