

FEM  
Ficha de  
Evaluación de  
Medicamentos2013; (5)  
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-05>

Ivabradina



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

## NUEVA INDICACIÓN

Insuficiencia cardiaca crónica

## MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Procoralan® (Servier). Corlentor® (Rovi)

## GRUPO TERAPÉUTICO

C01EB17 - Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón

## RESUMEN

- Ivabradina ha sido autorizada para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) clase II-IV de la NYHA, disfunción sistólica, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes (BB) o cuando éstos están contraindicados o no se toleran.

- En ICC sólo se ha evaluado frente a placebo en el ensayo SHIFT. Asociada al tratamiento estándar redujo la variable combinada de mortalidad cardiovascular + ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardiaca (IC), aunque no en el grupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de BB. Tampoco redujo la mortalidad global, ni la mortalidad cardiovascular.

- Su perfil de seguridad, ya conocido, se confirma en este ensayo; destacando la bradicardia, problemas visuales, fibrilación auricular y un elevado potencial para interaccionar.

## RECOMENDACIONES CLAVE:

- Ivabradina asociada al tratamiento estándar no fue significativamente más eficaz que placebo en la reducción de muerte cardiovascular + hospitalización por agravamiento de la IC, en los pacientes tratados con dosis diana de BB. Ivabradina se considera como "**Aporta en situaciones concretas**" en pacientes con IC clases II-IV, con frecuencia cardiaca  $>75$  lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda  $<35\%$ , a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y BB a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados.

Esta ficha revisa la evaluación de ivabradina en insuficiencia cardiaca crónica. Para más información [ver el informe asociado](#).

## ¿QUÉ ES IVABRADINA?

Ivabradina (IVB), ya comercializada con anterioridad para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y la angina de pecho, ha sido autorizada para la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) clase II-IV de la NYHA, disfunción sistólica, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes (BB) o cuando están contraindicados o no se toleran (1,2).

## ¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Los objetivos del tratamiento farmacológico de la ICC serían mejorar la morbilidad de los pacientes, mediante la reducción de la sintomatología, mejorando la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y reduciendo las hospitalizaciones; y mejorar el pronóstico de los pacientes, mediante la reducción de todas las causas de mortalidad o la mortalidad asociada a la insuficiencia cardiaca (IC) (3,4). Las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el tratamiento con IECA + BB; y, si los síntomas persisten tras la optimización del tratamiento, se considera la adición de antagonistas de la aldosterona (espironolactona o, si no se tolera, eplerenona). Como alternativas pueden considerarse los ARA II (alternativa a los IECA), hidralazina (con nitratos) o digoxina (3-5).

## ¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La eficacia de ivabradina en el tratamiento de la ICC se ha evaluado en el ensayo SHIFT, ECA multicéntrico, doble ciego y de grupos paralelos en el que los pacientes que ya recibían tratamiento estándar para la IC fueron distribuidos, de forma aleatoria, para recibir ivabradina o placebo (PBO). En el ensayo -de 3 años de duración- participaron 6558 pacientes con ICC clase II-III y escasos clase IV. La variable principal evaluada fue un combinado de muerte de origen cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de IC (6). Con posterioridad se han publicado distintos subanálisis del ensayo SHIFT; uno de ellos ha evaluado la influencia de la dosis de BB en los resultados del SHIFT (7) y otro la eficacia de ivabradina en los pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm (8).

## ¿CUÁL ES SU EFICACIA?

Ivabradina administrada junto al tratamiento estándar redujo la mortalidad cardiovascular + ingresos hospitalarios por agravamiento de IC (IVB=24% vs. PBO=29%; HR 0,82 [95% IC: 0,75-0,90],  $p < 0,0001$ ) en pacientes con IC clase II-IV con fracción de eyección (FE) reducida, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm. Esta reducción se produjo a costa de los ingresos hospitalarios por agravamiento de IC (IVB=16% vs.



PBO=21%). Ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global (IVB=16% vs. PBO=17%; HR 0,90 [95% IC: 0,80-1,02],  $p=0,092$ ); ni sobre la mortalidad cardiovascular (IVB=14% vs. PBO=15%; HR 0,91 [95% IC: 0,80-1,03],  $p=0,128$ ); y si disminuyó la mortalidad por IC (IVB=3% vs. PBO=5%; HR 0,74 [95% IC: 0,58-0,94],  $p=0,014$ ). En la tabla 1 se presentan los resultados de RAR y NNT a un año en los dos estudios (6).

Referencia	Variable evaluada: Nº de primeros eventos	IVB	PBO	RAR *	NNT*
		(n=3241)	(n=3264)	(IC 95%)	(IC 95%)
(6)	Mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC	15%	18%	-3,00% (-4,2% a -1,6%)	34 (24 a 61)
	Hospitalización por agravamiento de IC	12%	16%	-3,90% (-5,1% a -2,5%)	26 (20 a 40)
		(n=2052)	(n=2098)		
(8)	Mortalidad cardiovascular + hospitalización por	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)

(\*)Ref: 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

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de BB recomendada, la reducción de la variable principal no fue significativa (HR 0,90 [95% IC: 0,77-1,04],  $p=0,155$ ) (6). El empleo de dosis subóptimas de BB en más del 75% de los pacientes constituye una limitación de estos resultados ya que en un subanálisis posterior (7) confirmó que al aumentar la dosis de BB el beneficio de la ivabradina disminuye, hasta no alcanzar ninguna significación estadística.

## ¿Y SU SEGURIDAD?

En el ensayo SHIFT el análisis de seguridad de ivabradina se realizó con pacientes que al menos tomaron una dosis del fármaco (IVB, N=3232; y PBO, N=3260) confirmando el perfil de seguridad ya conocido. Globalmente se toleró bien, con un 75% de reacciones adversas (grupo IVB) frente a un 74% (grupo PBO). Se describieron con mayor frecuencia: bradicardia, alteraciones visuales y fibrilación auricular. También fueron frecuentes los extrasístoles ventriculares y bloqueo A-V grado I. En el grupo ivabradina se describió mayor incidencia de inadecuado control de la presión arterial y de infarto de miocardio mortal y aunque la bradicardia fue frecuente (10%), tan sólo fue causa de abandono en un 1,5%. Puede interactuar con otros fármacos, debiendo evitarse su uso concomitante con fármacos que prolonguen el espacio QT (1,2,6,9).

## ¿CUÁNTO NOS CUESTA?



Aun cuando no se consideran comparadores de elección, el coste de ivabradina resulta superior al de los medicamentos considerados como tratamiento estándar de la ICC.

## ¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

En el ensayo SHIFT, la ivabradina administrada junto al tratamiento estándar 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, redujo la variable compuesta por mortalidad cardiovascular + ingreso por agravamiento de la IC; sobre todo a costa de la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, sin que hubiera reducción de la mortalidad cardiovascular; y la mortalidad por IC. Sin embargo no redujo la mortalidad global.

En el subgrupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de betabloqueantes no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ivabradina y placebo en la variable principal, ni en términos de mortalidad por IC o mortalidad global.

En más del 75% de los pacientes que participaron en este ensayo se emplearon dosis subóptimas de betabloqueantes, lo cual constituye una limitación de la eficacia mostrada por ivabradina al confirmarse en un subanálisis posterior que conforme aumenta la dosis empleada de BB el beneficio del tratamiento con ivabradina disminuye, hasta no alcanzar ninguna significación estadística.

Las recomendaciones de uso de ivabradina según las GPC europeas son: considerar la ivabradina para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC en pacientes con IC sintomática (II-IV), ritmo sinusal y FE  $\leq 35\%$ , que presenten una frecuencia cardíaca  $\geq 70$  lpm a pesar del tratamiento óptimo incluyendo BB o cuando no los toleran (4,5). No obstante, la ivabradina no puede considerarse una alternativa a los BB, al no haber demostrado, como éstos, que aumenta la supervivencia, y a su vez otros informes de evaluación advierten que en el tratamiento de la IC es prioritario maximizar el tratamiento con IECA/ARA-II+BB y un antagonista de la aldosterona a dosis optimizadas (10).

En resumen, en los pacientes tratados con dosis óptimas de BB, la eficacia de ivabradina no fue significativamente superior a PBO, siendo preferible la optimización del tratamiento estándar con BB, que mejoran el pronóstico; si bien ivabradina se considera como **"Aporta en situaciones concretas"** en pacientes que reciben dosis  $< 50\%$  de la dosis diana de BB o cuando no los toleran o están contraindicados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS -CIMA. Ficha Técnica de Procoralan® (IVB). Laboratorios Servier. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia. <http://www.aemps.gob.es/>
- 2- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS -CIMA. Ficha Técnica de Corlentor® (IVB). Laboratorios Rovi. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia. <http://www.aemps.gob.es/>
- 3- Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. August 2010. NICE Clinical Guideline No 108. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50514/50514.pdf>
- 4- McMurray JJ 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: 1787-1847.
- 5- Vázquez García R, coordinador. Insuficiencia cardíaca. 2ed. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2012. [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](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)
- 6- Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised PBO-controlled study. *Lancet*. 2010;376 (9744):875-85.
- 7- Swedberg K 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):1938-1945.
- 8- Böhm M 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22575988.
- 9- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Procoralan (ivabradine); mar 2012. EMA/194513/2012. EMA/H/C/000597/II/0018 European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. <http://www.ema.europa.eu>
- 10- Ivabradine 5 and 7.5mg film-coated tablets (Procoralan®) SMC No. (805/12). Servier Laboratories Ltd (07 September 2012). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advic/ivabradine\\_Procoralan.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advic/ivabradine_Procoralan.pdf)

Este documento puede citarse como:

Ivabradina. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2013 [Consultado fecha]; (5); [2p.]. <http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-05> Disponible en: <http://www.cadime.es/docs/fnt/>