



Ivabradina  
(insuficiencia cardiaca crónica)

---

**Ivabradine (chronic heart failure)**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Ivabradina (insuficiencia cardiaca crónica)**

INFORME (5)

**2013**



# IVABRADINA

## Informes de Evaluación de Medicamentos

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

### **Revisores externos:**

Francisco Sierra García. *Farmacéutico de hospital. A.G.S. Norte de Almería.*

**Fecha de finalización del informe:** marzo de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-05>

**Este documento puede citarse como:** Ivabradina. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: <sup>(\*)</sup>]; (5): [45 p.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-05>. Disponible en: <http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=67>.

<sup>(\*)</sup>: fecha de consulta del informe

---

## Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

---

**Índice**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>29</b>
<b>LUGAR EN TERAPÉUTICA .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>43</b>

---

## Listado de abreviaturas

*EMA: European Medicines Agency.*

*EPAR: European Public Assessment Report.*

*ESC: European Society of Cardiology*

*FE: fracción de eyección*

*FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo*

*IC: insuficiencia cardiaca*

*ICC: insuficiencia cardiaca crónica*

*IVB: ivabradina*

*lpm: latidos por minuto*

*NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence*

*NYHA: New York Heart Association*

*PBO: placebo*

*RA: reacciones adversas*



## Resumen

La ivabradina, comercializada con anterioridad para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y la angina de pecho, se ha autorizado para una nueva indicación: el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica de clase II-IV de la NYHA, disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 75$  latidos por minuto, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes o cuando están contraindicados o no se toleran.

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo que cursa con una alteración de la estructura o de la función del corazón que hacen que el gasto cardiaco no sea adecuado para abastecer las necesidades metabólicas del organismo. La forma más común de presentación es la crónica y aparece en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial de larga evolución, valvulopatías y cardiomiopatías.

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de ivabradina en el tratamiento la insuficiencia cardiaca crónica, en asociación con el tratamiento estándar. Como objetivos secundarios, asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de la ivabradina en la terapéutica de la insuficiencia cardiaca crónica e identificar qué lugar ocupa en el tratamiento de esta enfermedad.

La metodología de evaluación se ha llevado a cabo realizando una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda definida según la pregunta PICO. Así como en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos. Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible, utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network (SIGN)*.

La eficacia de ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica se ha evaluado en un ensayo clínico pivotal, ensayo SHIFT. Se trata de un ensayo multicéntrico, doble ciego y de grupos paralelos en el que, tras un periodo de rodaje de 2 semanas, los pacientes con insuficiencia cardiaca -de grave a moderada y disfunción sistólica ventricular izquierda- que ya recibían tratamiento para esta enfermedad, fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir ivabradina o placebo. El ensayo se realizó en 677 centros de 37 países y participaron un total de 6558 pacientes.

Los resultados obtenidos en el ensayo SHIFT, mostraron que la ivabradina, administrada junto al tratamiento estándar redujo la variable principal combinada, mortalidad cardiovascular + ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardiaca, 24% con ivabradina frente a 29% con placebo (HR 0,82 [95% IC: 0,75-0,90],  $p < 0,0001$ ) en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II-IV de la NYHA con fracción de eyección reducida, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm. La reducción de la variable principal se produjo a costa de la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardiaca (ivabradina=16% vs. placebo=21%). Ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global (ivabradina=16% vs. placebo=17%; HR 0,90 [95% IC: 0,80-1,02],  $p=0,092$ ); ni sobre la mortalidad cardiovascular (ivabradina=14% vs. placebo=15%; HR 0,91 [95% IC: 0,80-1,03],  $p=0,128$ ) y sí disminuyó la mortalidad relacionada con la insuficiencia cardiaca (ivabradina=3% vs. placebo=5%; HR 0,74 [95% IC: 0,58-0,94],  $p=0,014$ ). En el

subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de betabloqueantes recomendada la reducción de la variable principal (mortalidad cardiovascular + ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardiaca) no fue significativa (HR 0,90 [95% IC: 0,77-1,04], p=0,155).

La seguridad que ivabradina ha mostrado en el ensayo SHIFT confirma el perfil de seguridad que había mostrado en anteriores ensayos (bradicardia, problemas visuales y fibrilación auricular, principalmente). Globalmente ivabradina fue bien tolerada con respecto a placebo, observándose reacciones adversas en el 75% de los pacientes tratados con ivabradina frente al 74% de los tratados con placebo.

Aun cuando no se consideran comparadores de elección, el coste de ivabradina es superior al de los fármacos considerados como tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca crónica. Según los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 75$  latidos por minuto y el coste del tratamiento por cada evento evitado (muerte cardiovascular + hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardiaca) el coste adicional estimado es de 18.072 € (13.554 € - 29.819 €).

En la actualidad en la práctica clínica la utilización de ivabradina no aporta nada nuevo en los pacientes que reciben tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y al menos el 50% de la dosis diana de beta-bloqueante. En la IC es preferible la optimización del tratamiento estándar dado el favorable pronóstico producido por los betabloqueantes (reducción de la mortalidad), por lo que se recomienda utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir ivabradina al tratamiento. Si bien, en el grupo de pacientes que no puedan llegar a esas dosis y, al no disponerse de otra alternativa, la ivabradina podría ser beneficiosa. Por todo ello se concluye que ivabradina podría considerarse como “**Aporta en situaciones concretas**” en pacientes con IC clases II-IV, con frecuencia cardiaca  $>75$  lpm, ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda  $<35\%$ , a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y beta-bloqueantes a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados.

## Summary

Ivabradine, previously marketed for the treatment of coronary artery disease and angina pectoris, has been approved for a new indication: treatment of chronic heart failure NYHA II to IV class with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is  $\geq 75$  beats per minute, in combination with standard therapy, including beta-blocker therapy or when beta-blockers are contraindicated or not tolerated.

Heart failure is a complex clinical syndrome defined as an abnormality of cardiac structure or function leading to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolising tissues. The most common type of heart failure is chronic heart failure and appears in patients with ischemic heart disease, long-standing hypertension, valvular heart disease and cardiomyopathies.

This report aims at evaluating the efficacy and safety of ivabradine in the treatment of chronic heart failure, in association with the standard treatment. As secondary objectives, assigning a rating according to the degree of therapeutic contribution of ivabradine to the treatment of chronic heart failure, and identifying its current place in the therapy of the disease.

Evaluation methodology has been performed conducting a systematic literature search in *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* and *IDIS* databases, taking into account the search strategy defined by PICO question. As well as in other secondary bibliographic sources of evidence-based medicine, therapeutic bulletins and national and international drug agencies. Following the critical reading and literature review, a synthesis of the available scientific evidence is carried out using the format adapted by the Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

The effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure has been evaluated in a pivotal clinical trial, the SHIFT study. This study was a large multicentre, randomised, double-blind, parallel-group trial in which patients with moderate to severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction who were receiving stable background treatment for this disease were randomised to receive either ivabradine or placebo. The trial was conducted at 677 centres, in 37 countries and a total of 6558 patients.

Results from the SHIFT study showed that ivabradine plus standard care reduced the primary outcome, which was a composite endpoint of first event of cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure, by 24% versus 29% with placebo (HR 0.82 [95% CI: 0.75 to 0.90],  $p < 0.0001$ ) in patients with heart failure NYHA class II to IV with a reduced ejection fraction, in sinus rhythm and whose heart rate is  $\geq 70$  bpm. The reduction in the primary outcome occurred at the expense of the reduction in hospital admissions for worsening heart failure ((ivabradine=16% vs. placebo=21%). Ivabradine had no effect on all-cause mortality (ivabradine=16% vs. placebo=17%; HR 0.90 [95% CI: 0.80 to 1.02],  $p = 0.092$ ), or on cardiovascular mortality (ivabradine=14% vs. placebo=15%; HR 0.91 [95% CI: 0.80 to 1.03],  $p = 0.128$ ), but it did reduce heart failure mortality (ivabradine=3% vs. placebo=5%; HR 0.74 [95% CI: 0.58 to 0.94],  $p = 0.014$ ). In the subgroup of patients receiving at least half of the target dose of a beta-blocker, the reduction observed in the primary composite endpoint (cardiovascular mortality or hospital admissions for worsening heart failure) was not significant (HR 0.90 [95% CI: 0.77 to 1.04],  $p = 0.155$ ).

The safety profile shown in the SHIFT trial was consistent with the safety profile already demonstrated in previous trials (mainly bradycardia, visual symptoms and atrial fibrillation). Overall, ivabradine was well tolerated with respect to placebo, thus, adverse reactions were observed in 75% of patients treated with ivabradine compared with 74% of those treated with placebo.

Even when no comparators of choice are considered, the cost of ivabradine is superior to drugs considered standard treatment for chronic heart failure. According to efficacy results in the subgroup of patients with baseline heart rate  $\geq 75$  bpm and the cost of the treatment for each event avoided (cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure), the estimated additional cost is 18.072€ (13.554€ - 29.819 €).

Currently, the use of ivabradine in clinical practice means no added value for patients receiving treatment with ACE inhibitors, aldosterone antagonists and at least 50% of the target beta blocker dose. In heart failure, the optimization of the standard therapy is preferable, given the favourable prognosis of beta-blockers (reduced mortality), and therefore, target doses of these agents are recommended before adding ivabradine to treatment. Nevertheless, the use of ivabradine may be beneficial for those patients not reaching target dose and when there is no other alternative available. In view of the above, it may be concluded that ivabradine may be considered as **“Some added value in specific situations”** in patients with heart failure class II to IV, with a heart rate  $>75$  bpm, in sinus rhythm, with a left ventricular ejection fraction  $<35\%$ , despite treatment with ACE inhibitors, aldosterone antagonists and less than 50% of the target beta blocker dose or in patients who have a contraindication or intolerance for beta-blockers.

## Introducción

### Calificación\*



**Aporta en situaciones concretas**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** Ivabradina (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nueva indicación

**Grupo terapéutico. Denominación:** Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón

**Código ATC:** C01EB17

**Nombre comercial:** Procoralan®, Corlantor®, (5mg, 7'5 mg)

**Laboratorio:** Procoralan® (Laboratorios Servier). Corlantor® (Laboratorios Rovi)

**Vía de administración:** Oral

**Fecha autorización EMA:** febrero 2012

**Fecha de autorización en España:** febrero 2012

**Condiciones de dispensación:** Receta médica

**Fecha de comercialización:** febrero 2012

#### **Presentaciones y precios:**

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Comprimidos (5 mg) recubiertos	56 comprimidos / envase	70,4 €
Comprimidos (7,5 mg) recubiertos	56 comprimidos / envase	72,12 €



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**No supone un avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## **Características del medicamento**

### ***Indicaciones clínicas aprobadas***

La ivabradina (IVB) estaba comercializada con anterioridad para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y para el 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 beta-bloqueante y cuya frecuencia cardíaca es  $>60$  lpm (1,2).

Recientemente se ha autorizado para una nueva indicación: el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de clase II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es  $\geq 75$  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 (1,2).

### ***Posología, forma de administración***

En la ICC el tratamiento con ivabradina sólo debe iniciarse en pacientes en situación estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la ICC. Los comprimidos de ivabradina deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, 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 cardíaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, aumentando a 7,5 mg, dos veces al día.

- Si la frecuencia cardíaca 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 la frecuencia cardíaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día.

Si durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (1,2).

### ***Condiciones especiales de uso***

En pacientes de 75 años o más, 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 (1,2).

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina  $>15$  ml/min no precisan ningún ajuste de dosis; mientras que al no disponerse de datos en pacientes con aclaramiento de creatinina  $<15$  ml/min, debe utilizarse con precaución en esta población (1,2).

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, puesto que no ha sido estudiada en esta población, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica (1,2).

Por el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia de ivabradina en niños menores de 18 años, al no disponerse de experiencia de uso en esta población (1,2).

### ***Mecanismo de acción***

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 (1,2).

### ***Farmacocinética***

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 (1,2).

## **Insuficiencia cardiaca crónica**

La insuficiencia cardiaca (IC) es una patología cardiovascular muy frecuente en todo el mundo, con una elevada morbilidad y mortalidad. Afecta a 10 millones de personas en Europa; constituyendo un problema de salud de primera magnitud en la Comunidad Autónoma Andaluza. 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 población (3-5).

Los datos epidemiológicos de la IC en España son escasos pero comparables a los existentes en Europa y en el resto de los países occidentales. La prevalencia de IC es elevada, estimada en un 0,2-0,4% de la población general, incrementándose progresivamente con la edad hasta alcanzar prevalencias de 1%, 10% y 17,4% en poblaciones de edades superiores a los 40, 70 y 85 años, respectivamente (6,7); si bien, la supervivencia de la IC está mejorando gracias a la disponibilidad de mejores tratamientos. La IC presenta una elevada mortalidad (50% a los 5 años del diagnóstico), constituyendo el primer motivo de hospitalización en mayores de 65 años; así en España se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por IC cada año (6,8). En Andalucía, la IC ocupa el tercer lugar en las causas de mortalidad de las enfermedades del aparato circulatorio, después de la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares (5).

En nuestro país, al igual que ocurre en la mayoría de los países de nuestro entorno, el consumo de recursos (hospitalarios y farmacéuticos) en el control clínico de pacientes con IC muestra un crecimiento exponencial, representando aproximadamente del 1-2% del gasto sanitario total (4,6,8).

La IC constituye la fase terminal de numerosas enfermedades cardiovasculares (6). Podría definirse como un síndrome clínico complejo que cursa con una alteración de la estructura o de la función del corazón que hacen que sea incapaz de mantener un gasto cardiaco adecuado para abastecer las necesidades metabólicas del organismo; siendo la fracción de eyección (FE) el marcador pronóstico más importante (se



expresa en porcentaje y mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole) (3,9). El punto de corte usado para considerar normal la FE del ventrículo izquierdo (FEVI) ha variado en los diferentes ensayos clínicos, aunque generalmente se consideran normales los valores superiores al 50%; siendo de interpretación controvertida los valores del 35%-50, que podrían asociarse a una función sistólica escasamente afectada (9).

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. Comúnmente 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 cardíacos (9):

- 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.

La IC sistólica (con disfunción ventricular sistólica), aparece cuando fracasa la función de bomba del corazón y hay déficit de la contractilidad del miocardio, cursando con disminución de la FE (9). Este déficit aparece por afección directa del músculo cardíaco (infarto de miocardio) o por sobrecarga causada por valvulopatía o HTA y afecta a casi la mitad de los pacientes con IC (3,9). La IC diastólica (con función ventricular preservada), aparece cuando existe una disfunción diastólica y hay dificultad para la distensión ventricular que dificulta el llenado ventricular, estando la contractilidad conservada, cursando con FE normal. En este caso la disfunción se debe a la rigidez de la pared del ventrículo que determina un aumento precoz de la presión intraventricular y un acortamiento de la fase de llenado rápido (9).

Ambos tipos de IC presentan mal pronóstico aunque la introducción de tratamientos eficaces ha determinado una disminución de la mortalidad por IC causada por disfunción ventricular sistólica (del 26% a los seis meses en 1995 al 14% a los seis meses en 2005 (10).

Existen muchas causas de IC, si bien prácticamente en la mitad de las ocasiones los pacientes presentan una FE baja; siendo ésta la forma de IC más conocida en términos de patofisiología y tratamiento, ya que los principales ensayos clínicos realizados en pacientes con IC y FE reducida ("IC sistólica") en su mayoría incluyeron a pacientes con una FE  $\leq 35\%$ , y es únicamente en estos pacientes en los que se ha demostrado la eficacia de los tratamientos hasta la fecha, mientras que en pacientes con FE conservada no han demostrado eficacia. La enfermedad arterial coronaria es en 2/3 partes de los casos la causa de la IC sistólica, aunque la hipertensión y la diabetes son en muchas ocasiones factores contribuyentes (3,9).

El diagnóstico de IC debe contemplar la búsqueda de factores etiológicos, precipitantes y pronósticos. En todo paciente con sospecha de IC debe realizarse (4):

- Historia Clínica: con especial atención a los antecedentes y los factores de riesgo cardiovascular.



- Exploración: especial atención a los signos de congestión y/o de hipoperfusión.
- Rx de tórax: valorar el índice cardiotorácico y el grado de hipertensión pulmonar.
- Análisis básico de sangre y orina: valorar la función hepatorrenal, lipidograma, glucemia e iones.
- Ecocardiografía – Doppler: valorar la función del ventrículo izquierdo, detectar cardiopatías corregibles (diagnóstico etiológico).

### **Tratamiento**

Clásicamente el tratamiento de la IC tenía como objetivo mejorar los síntomas ocasionados por la congestión mediante la utilización de diuréticos con o sin digoxina. Si bien, en las últimas décadas se han desarrollado fármacos que han mejorado el pronóstico de la IC. En la actualidad con el tratamiento farmacológico de la IC se pretende: 1) 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, 2) mejorar el pronóstico de los pacientes, mediante la reducción de todas las causas de mortalidad o la mortalidad asociada a la IC (3,9).

Las guías de práctica clínica consultadas, recomiendan el siguiente algoritmo de para el tratamiento farmacológico de los pacientes con IC y disfunción sistólica (FEVI  $\leq 35\%$ ). Se administrará en primer lugar un IECA junto a un betabloqueante (3,4,9):

- IECA: Se administran inicialmente durante o después de optimizar el tratamiento diurético. Se comienza el tratamiento con dosis bajas, incrementando la dosis paulatinamente hasta alcanzar la máxima dosis en la que se han basado los ensayos clínicos, que pueda tolerar el paciente.
- Betabloqueante: Se inicia este tratamiento tras haberse establecido el tratamiento con IECA, comenzando también con dosis bajas e incrementando la dosis paulatinamente hasta alcanzar la máxima dosis en la que se han basado los ensayos clínicos, que pueda tolerar el paciente.

Si los síntomas persisten tras la optimización del tratamiento de primera línea, como segunda línea de tratamiento, se puede considerar en primer lugar la adición de (3,9):

Antagonistas de la aldosterona (espironolactona o, si no se tolera, eplerenona). Se utilizan en pacientes con IC clase II la NYHA y una FEVI  $\leq 30\%$ ; o IC de clase III a IV y una FEVI  $< 35\%$ ; o en los primeros días tras un infarto de miocardio en pacientes con FEVI  $\leq 40\%$  y que presentan clínica de IC; a menos que estén contraindicados por presencia de insuficiencia renal o altas concentraciones de potasio.

Como alternativa a los antagonistas de la aldosterona se puede considerar la adición de (3,9):

- ARA II como alternativa a los IECA en pacientes que no los toleran.
- Hidralazina en combinación con nitratos en pacientes, afro-americanos, con IC avanzada y FEVI reducida, en los que persisten los síntomas a pesar de estar en tratamiento con IECA y betabloqueantes, o bien en pacientes intolerantes a IECA y ARA II.
- Digoxina para reducir hospitalizaciones por IC o en pacientes con fibrilación auricular concomitante para el control del ritmo.

En pacientes con sobrecarga volémica se administrarán diuréticos del asa, para reducir la precarga y paliar los síntomas y signos derivados de la congestión tales

como disnea y edema periférico, siendo de especial utilidad en situaciones de descompensación. Aunque no han demostrado su eficacia para reducir las hospitalizaciones ni aumentar la supervivencia, sus efectos sobre los síntomas y signos agudos hacen que las distintas guías de práctica clínica consideren adecuado su uso en tales situaciones (3,9).

## Objetivos

### **Objetivos principales**

- Evaluar la eficacia y seguridad de ivabradina frente a placebo en el tratamiento la ICC de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con betabloqueantes o cuando el tratamiento con betabloqueantes está contraindicado o no se tolera.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de ivabradina en la terapéutica de la ICC en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo (11).
- Identificar qué lugar ocupa la ivabradina en la terapia de la ICC.

## Metodología

### **Criterios de selección de la bibliografía**

#### ***Criterios de inclusión***

Población: pacientes con ICC.

Diagnóstico: pacientes con ICC de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes con ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es  $\geq 75$  lpm (en asociación al tratamiento estándar o cuando el tratamiento con betabloqueantes está contraindicado o no se tolera).

Intervención: tratamiento con ivabradina.

Comparación: placebo.

Resultados:

- Eficacia: Los criterios de eficacia recomendados por la EMA para evaluar en los medicamentos indicados en el tratamiento de la IC son (12): 1) variables primarias: síntomas clínicos, morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas; las variables combinadas también podrían aceptarse siempre que se especifiquen y justifiquen al inicio del ensayo, incluyendo aspectos de morbilidad cardiovascular junto a mortalidad por todas las causas o como alternativa se podría combinar síntomas objetivos o subjetivos con eventos de morbilidad y mortalidad. 2) variables secundarias: calidad de vida, capacidad para el ejercicio, signos físicos, cambios hemodinámicos (fracción de eyección), función renal y variables neurohumorales.

- Seguridad: reacciones adversas (RA) frecuentes, acumulativas, graves, relevantes para la tolerabilidad del medicamento y/o consideradas importantes por los pacientes. Se incluyen los abandonos por RA.

Diseño:

- Se incluyen ensayos clínicos aleatorios, estudios de no inferioridad, estudios de intervención no controlados, estudios de comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales o de seguimiento, informe de evaluación de la EMA (discusión científica o EPAR), evaluaciones o revisiones del medicamento de fuentes de reconocido prestigio.

- Idiomas: español, inglés, francés, italiano o portugués.

#### ***Criterios de exclusión***

Estudios no publicados a texto completo (salvo los incluidos en el EPAR de la EMA), editoriales, cartas, descripción o notificación de casos, estudios farmacológicos y/o en animales, revisiones descriptivas, artículos de prensa.

### **Estrategia documental (Anexo A)**

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

## **Selección de la bibliografía**

Se realiza una primera selección de los artículos por título y/o resumen y posteriormente, se realiza una lectura a texto completo y se excluyen los documentos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

De forma complementaria, se revisa de forma manual la bibliografía de los artículos seleccionados, con el objetivo de localizar posibles referencias de relevancia, que pudieran no haberse localizado en la búsqueda sistemática.

### ***Evaluación de la calidad de los estudios.***

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad. Por su parte, para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza el cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network* (SIGN).

## Resultados

### **Resultados de la búsqueda bibliográfica (Anexo B)**

En las bases de datos consultadas, se localizan un total de 163 artículos de los cuales 17 son repetidos. En la primera selección por título y/o resumen, se eliminan 124 y, tras la lectura del texto completo, se eliminan 8 más. Resultando finalmente, un total de 14 artículos seleccionados, que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos y que incluyen: 1 ensayo clínico pivotal (13) y un ensayo realizado también con ivabradina pero en el que los pacientes no presentaban necesariamente IC y cuyos resultados han sido el antecedente en el que se ha basado el ensayo pivotal (14); así como 7 estudios de seguimiento que analizan los datos del ensayo pivotal (15-21) y un estudio de cohortes (22).

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en otras fuentes documentales, se selecciona el EPAR de la EMA (23,24). También se seleccionan algunas evaluaciones de ivabradina en el tratamiento de la ICC publicadas por otras agencias de evaluación como el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (25) y el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) del NHS Scotland (26). También se selecciona la guía para el diagnóstico y tratamiento de la ICC de la *European Society of Cardiology* (ESC), publicada en 2012 (9).

#### ***Motivos de exclusión de artículos***

Los artículos excluidos presentan alguna de las siguientes características o condiciones: repetidos, disponibles en otras fuentes, revisiones descriptivas de ivabradina, revisiones no sistemáticas, estudios sobre ivabradina en situaciones clínicas que no se evalúan en este informe o que no se encuentran entre las indicaciones autorizadas (p.ej. angina de pecho, fibrosis cardiaca, IC aguda), estudios experimentales, estudios preclínicos, estudios farmacológicos, estudios preliminares, editoriales, cartas, o revisiones no sistemáticas.

### **Evidencia disponible (Anexo C)**

#### ***Descripción de los estudios***

Se ha identificado tan sólo un ensayo clínico aleatorio en el que se evalúa la eficacia de ivabradina en pacientes con IC, conocido como ensayo SHIFT (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 (13). Los antecedentes para la realización de este ensayo se centran en la publicación de los resultados del ensayo BEAUTIFUL (14) que se sentaron las bases para el diseño del ensayo SHIFT (13).

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 IC (14).

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 rodaje 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 placebo. El ensayo se realizó en 677 centros de 37 países (13).

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 cardíaca en reposo  $\geq$ 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 deberían 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) (13).

La variable principal evaluada fue un combinado de muerte de origen cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC; y, la primera variable secundaria fue un combinado de muerte de origen cardiovascular + 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 mortal (13).

Con posterioridad a la fecha de publicación del ensayo SHIFT se han publicado sucesivamente distintos subanálisis del mismo (15-21) y un estudio de cohortes (22). En estos subanálisis del estudio SHIFT se han evaluado: la frecuencia cardíaca como factor de riesgo de ICC (17); un estudio ecocardiográfico sobre el efecto de ivabradina en el remodelado ventricular izquierdo (18); la calidad de vida de los pacientes (19); la influencia de la dosis empleada de betabloqueantes (16); las hospitalizaciones recurrentes por agravamiento de la IC (20); y, algunas observaciones sobre la reducción de la frecuencia cardíaca (21).

Entre estos subanálisis cabe destacar un estudio pos-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  $\geq$ 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 mm Hg; 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 dosis (15).

### **Calidad de los estudios**

El estudio pivotal SHIFT se considera un estudio de calidad intrínseca buena al obtener la máxima puntuación (5 puntos) en la escala Jadad.

El comparador en el estudio SHIFT es el placebo y se considera adecuado al no disponerse de otros fármacos que se adicionen a la terapia estándar de la IC en la indicación para la que se ha autorizado la ivabradina, especialmente en los pacientes en los que los betabloqueantes están contraindicados o no los toleran bien.

La inclusión de tan sólo un 1,7% de pacientes con IC clase IV podría constituir un sesgo del estudio, al no poder establecer los resultados del estudio en esta población. Asimismo, otra limitación del ensayo sería el empleo de dosis subóptimas de betabloqueantes en más del 75% de los pacientes incluidos, lo cual resta importancia al beneficio total de la ivabradina en la IC y a su aplicabilidad en la práctica clínica.

### **Resultados de eficacia (Anexo C)**

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 cardíaca basal  $\geq 70$  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 cardíaca  $\geq 70$  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 cardíaca  $< 70$  lpm (14).

En el ensayo SHIFT el comparador es el placebo y se considera adecuado al no disponerse de otros fármacos que se adicionen a la terapia estándar. En este estudio se realizó análisis por ITT: de los 6.558 pacientes que se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos (ivabradina: 3.268, placebo: 3.290), fueron tratados 6.505 (ivabradina: 3.241, placebo: 3.264). Tras una mediana de seguimiento de 22,9 meses, la ivabradina redujo la incidencia de la variable principal, mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC (ivabradina=24% vs. placebo=29%; HR 0,82 [95% IC: 0,75-0,90],  $p < 0,0001$ ; y, HR 0,90 [95% IC: 0,77-1,04],  $p = 0,155$ , en los pacientes que tomaban al menos el 50% de la dosis recomendada de betabloqueante, considerada como la primera variable secundaria) (13).

El efecto favorable de la ivabradina se produjo sobre todo a expensas de la reducción de hospitalización por agravamiento de la IC (ivabradina=16% vs. placebo=21%). Ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global (ivabradina=16% vs. placebo=17%; HR 0,90 [95% IC: 0,80-1,02],  $p = 0,092$ ), ni sobre la mortalidad cardiovascular (ivabradina=14% vs. placebo=15%; HR 0,91 [95% IC: 0,80-1,03],  $p = 0,128$ ); mientras que disminuyó la mortalidad relacionada con la IC (ivabradina=3% vs. placebo=5%; HR 0,74 [95% IC: 0,58-0,94],  $p = 0,014$ ), 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) (13).



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 dosis (13). En un 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, han mostrado que conforme aumenta la dosis empleada de betabloqueantes el beneficio del tratamiento con ivabradina va disminuyendo hasta no alcanzar ninguna significación estadística (16). 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 notificados (23).

En el subanálisis del ensayo SHIFT realizado en los pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm, tras una mediana de seguimiento de 22,5 meses, la 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 cardiaca  $\geq 75$  lpm (15,23).

**Tabla 1. Principales resultados de eficacia**

Referencia	Nº de primeros eventos		IVB* (n=3241)	PBO* (n=3264)	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=2052)	PBO** (n=2098)	HR (IC95%)
Clin Res Cardiol. 2012. Subgrupo: Frecuencia cardiaca $\geq 75$ 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					

La tabla 2 muestra los RAR y NNT calculados a 1 año, a partir de las curvas de supervivencia de los estudios (13,15):

**Tabla 2: RAR y NNT a un año**

Referencia	Variable evaluada: N° de primeros eventos	IVB (n=3241)	PBO (n=3264)	RAR (IC 95%) *	NNT (IC 95%)*
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=2052)	(n=2098)		
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)

(\*)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

## **Resultados de seguridad (Anexo C; Anexo D)**

### ***Reacciones adversas***

Los datos de seguridad del ensayo SHIFT han confirmado el perfil de RA 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) en los pacientes tratados con ivabradina (23).

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 (ivabradina, N= 3.232; y placebo, N= 3.260). Globalmente la ivabradina se toleró bien, el 75% de los pacientes del grupo ivabradina presentaron RA frente al 74% del grupo placebo. La bradicardia es una de las RA 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 betabloqueantes (13). 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 causa (13). En relación a las RA visuales de ivabradina (fosfenos o visión borrosa), se pusieron en evidencia en el ensayo BEAUTIFUL (0,5% ivabradina vs. 0,2% placebo) (14). 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 RA (13).

### ***Interacciones***

El potencial de ivabradina de interactuar con otros fármacos es elevado. Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona) y no cardiovasculares (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 (1,2).

Al metabolizarse la 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 (1,2).

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, ya que diversos estudios han demostrado que la asociación de ivabradina con fármacos reductores de la frecuencia cardíaca como diltiazem o verapamilo produce un aumento de la exposición a la ivabradina y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca. Asimismo, ivabradina debe utilizarse con precaución con: otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol); zumo de pomelo; e inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum*) ya que pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina (1,2).

## **EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA**

### **. Objetivos**

- Evaluar la eficiencia de ivabradina, en pacientes con ICC de clase II-IV, con disfunción sistólica, en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar frente a la terapia estándar.
- Estimar el impacto presupuestario de la terapia con ivabradina en ICC para el SSPA.

### **. Metodología**

La metodología seguida para la evaluación de la eficiencia se basó en los siguientes ítems:

1. Revisión de la literatura. Para la evaluación de la eficiencia económica de la ivabradina en el tratamiento de pacientes con ICC, se realizó una búsqueda en las principales bases de datos de literatura científica y en las páginas web de agencias y organizaciones dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias.
2. Análisis económico comparativo de ivabradina en ICC. A partir de los resultados de la evaluación de la eficacia de este informe, se han realizado estimaciones de las ratios de coste por NNT y coste por evento evitado, de ivabradina asociado a terapia estándar. No se ha considerado el coste de la terapia estándar, sino únicamente el coste farmacológico de añadir un ivabradina a la terapia estándar.
3. Estimación del impacto presupuestario para el SSPA, de añadir ivabradina al tratamiento estándar en los pacientes con ICC de clase II-IV, con disfunción sistólica, en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es  $\geq 75$  lpm.

## . Resultados

### 1. Revisión de la literatura

La búsqueda efectuada permitió identificar los documentos relacionados a continuación, ordenados en función de su contenido:

- Una evaluación del NICE (25)
- Una evaluación del SMC (26)

Ambas publicaciones han revisado los datos disponibles sobre el coste efectividad de ivabradina. No se identifica ningún estudio sobre el coste efectividad de ivabradina para el tratamiento de la ICC y consideran y revisan el modelo de evaluación económica llevado a cabo por el fabricante para evaluar el coste efectividad de ivabradina en combinación con la terapia estándar en el tratamiento de la IC; basado en un estudio *post hoc* realizado sobre el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca basal  $\geq 75$  lpm del estudio SHIFT. El informe recoge los datos de eficacia y seguridad del estudio SHIFT y los datos de calidad de vida del estudio SHIFT-PRO. Sus resultados mostraron un coste efectividad incremental de £8.500 por QALY ganado con la terapia con ivabradina asociada a la terapia estándar respecto de la terapia estándar (25).

Consideran que la aproximación realizada por el fabricante para obtener la estimación final de la utilidad es plausible y robusta, así como el análisis de sensibilidad realizado, excepto para el riesgo de mortalidad cardiovascular. Existe cierta incertidumbre asociada con el análisis realizado sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por IC; el efecto de la ivabradina utilizado en el análisis no era significativo para la mortalidad cardiovascular y se sitúa en el límite de la significación estadística para la mortalidad por IC (aunque estos resultados sí son significativos sólo para la población incluida en la autorización) (25,26).

Por otro lado, los betabloqueantes utilizados al 50% o más de la dosis objetivo se asociaron con una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular, y a dosis completas, con una reducción de la mortalidad por IC, estadísticamente significativas; por tanto, el NICE concluye que el efecto adicional del tratamiento con ivabradina es incierto comparado con el efecto de la dosis de betabloqueantes y señala la importancia de optimizar la terapia con betabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con ivabradina. Asimismo considera que el efecto de la ivabradina sobre el resultado de hospitalización es la clave del coste efectividad de la ivabradina asociada al tratamiento estándar comparado con el tratamiento estándar sólo (25).

### 2. Análisis económico de ivabradina basado en la información de eficacia y seguridad del presente informe

La evaluación económica se ha realizado sobre la variable principal de eficacia (combinado de muerte de origen cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC), así como el ingreso hospitalario por agravamiento de la IC como variable secundaria (13,15).

Se compara el coste del tratamiento de la ivabradina frente al comparador (placebo). No se han considerado los costes de la terapia estándar.

**Tabla 3. Estimación del coste incremental del tratamiento**

<b>Costes del tratamiento con IVB en ICC</b>			
<b>Presentaciones.</b>	<b>IVB 5mg (56 comp/envase)</b>	<b>IVB 7mg (56 comp/envase)</b>	<b>PBO</b>
PVP (€)	70,4	72,12	
Posología	2 comp/día	2 comp/día	
Coste día (€)	2,51	2,57	
Coste tratamiento/mes (€)	75,3	77,27	
Coste incremental / año respecto al comparador (PBO) (€)	903,6	927,24	0

Se ha calculado el coste por NNT. Además se ha calculado el coste por primer evento evitado, a partir del coste medio de la ivabradina.

**Tabla 4. Coste Eficacia Incremental (CEI)****Subgrupo: Frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm (Clin Res Cardiol. 2012 May 11)**

<b>VARIABLE EVALUADA</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	<b>Coste incremental</b>	<b>Coste Eficacia Incremental (IC 95%)</b>
Mortalidad cardiovascular + hospitalización por agravamiento de IC	20 (15 a 33)	903,6 €	<b>18.072 €</b> (13.554 € - 29.819 €)
Hospitalización por agravamiento de IC	21 (16 a 32)	903,6 €	<b>18.976 €</b> (14.458 € - 28.915 €)

Según los datos de eficacia del ensayo para el subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm (15), y el coste del tratamiento, por cada primer evento evitado (muerte cardiovascular u hospitalización por agravamiento de la IC), el coste adicional estimado es de 18.072 €, aunque también es compatible con un CEI entre 13.554 € y 29.819 €.

### 3. Impacto presupuestario para el SSPA

Para calcular el impacto presupuestario para el SSPA, de la utilización de ivabradina en el tratamiento de pacientes con ICC de clase II-IV, con disfunción sistólica, en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es  $\geq 75$  lpm en asociación con el tratamiento estándar, se estimó en primer lugar el número de pacientes susceptibles de recibir tratamiento.

No se han localizado datos publicados de pacientes con ICC de clase de clase II-IV, con disfunción sistólica, en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es  $\geq 75$  lpm que reciben tratamiento en Andalucía. Por tanto, para determinar los pacientes candidatos a recibir tratamiento con ivabradina se ha realizado una estimación a partir de los datos del informe de costes asociados al tratamiento de la ICC con ivabradina publicado por el NICE (27), donde estima que la proporción de personas que, cumpliendo los criterios incluidos en la autorización del medicamento, son susceptibles de tratamiento con ivabradina es del 0,026%:

- Prevalencia de IC debida a disfunción ventricular izquierda: 0.41% sobre la población >18 años.
- Proporción de personas con clase II-IV elegibles: 80%.
- Personas con FEVI  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm: 12,19%.
- Proporción de pacientes con una frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm entre la población elegible: 63,80%.

La estimación de pacientes susceptibles de tratamiento con ivabradina en Andalucía, asumiendo una proporción de pacientes susceptibles de tratamiento con ivabradina del 0,026%, bajo los supuestos establecidos por el NICE, sería de unos 1.760 pacientes.

Se ha considerado el coste medio de la ivabradina por paciente teniendo en cuenta la pauta posológica de 5 mg/dos veces al día. Basándose en los datos anteriores y asumiendo que todos los pacientes serían candidatos a tratamiento con ivabradina asociado al tratamiento estándar, el coste de añadir ivabradina al tratamiento estándar en la ICC en Andalucía, alcanzaría aproximadamente 1.600.000 € anuales.

## Discusión

La ivabradina es el primer inhibidor específico de la corriente  $I_f$  del marcapasos cardiaco que se ha comercializado para el tratamiento de la IC. En el ensayo pivotal SHIFT la ivabradina administrada junto al tratamiento estándar, 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 cardiaca  $\geq 70$  lpm (13).

En el estudio SHIFT la reducción del objetivo primario, aunque fue significativa desde el punto de vista estadístico, es tan sólo de un 18% en términos relativos y de un 4,2% en términos absolutos (24% grupo ivabradina y 29% grupo placebo) y se produjo a costa de la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, mientras que no se observaron diferencias significativas entre ivabradina y placebo en la frecuencia de muerte de origen cardiovascular ni en la mortalidad global en la población total del estudio (13).

Los datos de evidencia de la eficacia de ivabradina en el tipo de pacientes para los que se ha autorizado (frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm) provienen de un estudio post-hoc realizado en el 64% de la población total del estudio. Estos resultados deberían interpretarse con precaución ya que, al no estar predefinida la población, podrían no estar equilibrados los grupos y los datos carecerían de consistencia (15). No obstante, en este tipo de pacientes, las diferencias en la incidencia de muerte de origen cardiovascular entre ivabradina y placebo alcanzaron significación estadística; observándose reducciones significativas en la incidencia de muerte por cualquier causa (variable secundaria) exclusivamente en esta población (26).

La dosis media de betabloqueantes empleada en el ensayo SHIFT fue más baja que la utilizada en los ensayos clínicos de los betabloqueantes, aunque más cercana a las dosis empleadas en la práctica clínica. El empleo de dosis subóptimas de betabloqueantes en más del 75% de los pacientes incluidos en el ensayo SHIFT constituye una limitación del estudio (13).

Los pacientes incluidos en el ensayo SHIFT presentan una edad media de 60 años (edad inferior a la de la mayoría de pacientes con IC); si bien, en el análisis de subgrupos de pacientes de edades  $\geq 65$  años y  $\geq 70$  años mostraron unos resultados similares a los de la totalidad de la población estudiada. La presión arterial media de los pacientes en condiciones basales fue de 122/75 mm Hg (más baja que en otros estudios o que en la práctica clínica) (23). 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 (28). Por último, tan sólo un 14% de la totalidad de pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados de centros de Europa occidental, por lo que no estaría clara la aplicabilidad de los resultados en nuestro medio (29).

El perfil de seguridad de la ivabradina en pacientes con IC ha sido consistente con los resultados de estudios previos. La frecuencia de las RA parece ser similar en la totalidad de la población del estudio y en el subgrupo integrado por los pacientes para los que se ha autorizado la ivabradina (frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm). En este último grupo de pacientes la RA más frecuentemente descrita en el grupo ivabradina y en el grupo placebo fue la fibrilación auricular (7,9% y 6,8% respectivamente), bradicardia asintomática (4,8% y 1,2% respectivamente), bradicardia sintomática (4,1% y 0,7%

respectivamente), alteraciones visuales como fosfenos (2,8% y 0,5% respectivamente) y visión borrosa (0,5% y 0,3% respectivamente) (26). No obstante, la evolución de las RA visuales de ivabradina y las consecuencias que puedan tener sobre la visión no han sido precisadas (30).



## Análisis comparativo

### **Comparador de referencia:**

No existen comparadores activos y por ello sólo se ha comparado frente a placebo. La ivabradina se ha autorizado para el tratamiento de la ICC en asociación al tratamiento estándar cuando éste es insuficiente. Por tanto, 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, la digoxina, hidralazina y diuréticos.

### **Eficacia:**

En el ensayo SHIFT la 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 produce a expensas sobre todo de 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 la 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:**

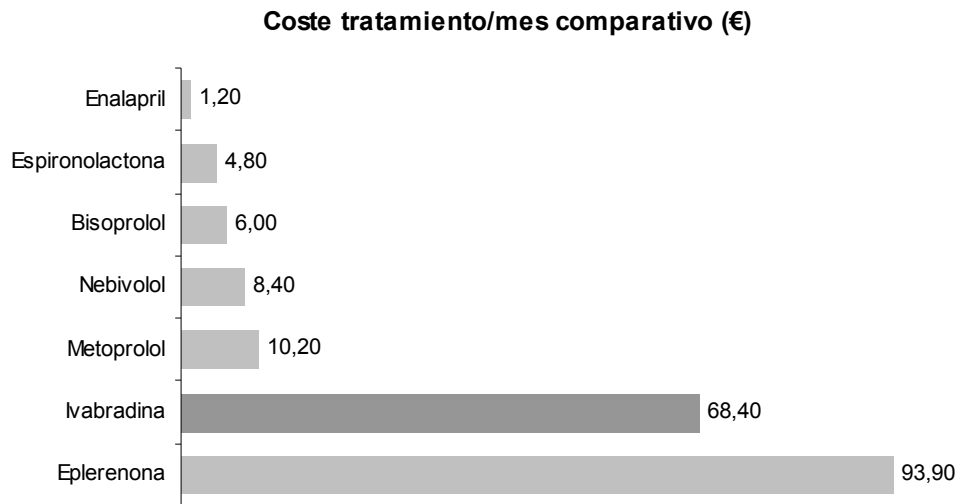
En el ensayo SHIFT la ivabradina globalmente fue bien tolerada con respecto a placebo, observándose RA en el 75% de los pacientes del grupo ivabradina frente al 74% de los tratados con placebo. Las RA descritas con mayor frecuencia fueron: bradicardia, alteraciones visuales y fibrilación auricular.

### **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:**

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.



(\*) Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## Lugar en terapéutica

Según los resultados obtenidos en el ensayo SHIFT, la ivabradina administrada junto al tratamiento estándar no redujo la mortalidad global; aunque, al tratarse de una variable secundaria, el estudio no estaba dimensionado específicamente para detectar estas diferencias. En cambio, sí redujo la mortalidad cardiovascular + los 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. La reducción de la variable principal se produjo a costa de la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, sin que hubiera reducción de la mortalidad cardiovascular. En cambio ivabradina redujo la mortalidad por IC, aunque esto no se produjo 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). En este subgrupo de pacientes no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ivabradina y placebo en términos de mortalidad global ni en la variable principal.

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 betabloqueantes el beneficio del tratamiento con ivabradina disminuye, hasta no alcanzar ninguna significación estadística.

En relación a su seguridad, en el ensayo SHIFT se confirma el perfil de RA 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 la ivabradina para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC en los pacientes que presenten una frecuencia cardíaca  $\geq 70$  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  $\geq 70$  lpm que no toleran los betabloqueantes, para reducir el riesgo de hospitalizaciones (9).

El 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 aldosterona (25).

El SMC señala que aunque la 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 éstos; 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, y que el beneficio de la ivabradina es menos evidente, considerándose únicamente en pacientes con una frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm a pesar del tratamiento de fondo óptimo incluyendo los

betabloqueantes, o como alternativa para reducir la frecuencia cardiaca en pacientes en los que están contraindicados los betabloqueantes o no los toleran bien (26).

En el análisis de subgrupos del estudio SHIFT, realizado en pacientes para los que se ha aprobado esta nueva indicación, ivabradina mostró una eficacia significativamente mayor que placebo en la reducción de la variable principal (muerte cardiovascular + hospitalización por agravamiento de la IC). Sin embargo, en los pacientes tratados con al menos el 50% de la dosis diana de betabloqueantes, ivabradina no fue significativamente más eficaz que placebo.

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, el grupo de pacientes que no puedan llegar a esas dosis de betabloqueante podría 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 cardiaca >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.

---

**Anexos**

**Anexo A****INFORME DE IVABRADINA (EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA):  
ESTRATEGIA DOCUMENTAL**

- **Bases de datos consultadas:**

**- PUBMED**Estrategia de búsqueda:

- #27 Search ((#1) OR #19) OR #23 Filters: English; French; Spanish 79
- #24 Search ((#1) OR #19) OR #23 102
- #23 Search (#8) AND #22 25
- #22 Search "Clinical Trials as Topic"[Mesh] 256577
- #19 Search (#3) AND #6 Filters: Humans; Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Multicenter Study; Systematic Reviews; Review 41
- #8 Search (#3) AND #6 Filters: Humans 72
- #7 Search (#3) AND #6 80
- #6 Search "Heart Failure"[Mesh] 78224
- #3 Search "ivabradine" [Supplementary Concept] 355
- #1 Search (ivabradine[Title]) AND "heart failure"[Title/Abstract] 66

**- EMBASE**

- #8 #7 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) 47
- #7 #4 OR #6 63
- #6 #3 AND #5 2
- #5 'clinical trial (topic)/de 20736
- #4 #3 AND 'human'/de AND ('controlled study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'review'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de) 62
- #3 #1 OR #2 188
- #2 'ivabradine'/exp/mj AND 'heart failure'/exp/mj 139
- #1ivabradine:ti AND 'heart failure':ab,ti 149

**- THE COCHRANE LIBRARY**

- #1 ivabradine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 51
- #2 "heart failure":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8860
- #3 #1 and #2 20
- #4 MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] this term only 53
- #5 MeSH descriptor: [Heart Failure] this term only 4790
- #6 #4 or #5 4840
- #7 #6 and #1 11
- #8 #3 or #7 **20**

De los 20 resultados 19 son Trials y 1 es Technology Assessments.

**- Iowa Drug Information Service (IDIS)**

(Actualización: 1996-2012, agosto)

Estrategia de búsqueda:

failure, heart, chronic ver failure, heart, congestive 428.0

Drug: "IVABRADINE 24040222" and Disease: "FAILURE, HEART, CONGESTIVE 428.0" 17

- **Otras fuentes\*:**

- European Medicines Agency (EMA): EPAR
- Boletines ISDB
- National Health Service Evidence (NHS Evidence ): Evaluación de medicamentos
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence
- Medical Letter on Drugs and Therapeutics
- National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR)
- Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative
- ADIS International: Clinical Trials Insight
- Micromedex: Drugdex
- Trip Database
- Base de datos Génesis: boletines

\* Buscador: ivabradina.

- **Fecha de finalización de la búsqueda:** 19 – 10 - 2012

**Anexo B**

<b>INFORME DE IVABRADINA (EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA): SELECCIÓN DE ARTÍCULOS</b>					
<b>Bases de datos</b>	<b>Artículos localizados</b>	<b>Artículos repetidos</b>	<b>Artículos eliminados por Título/resumen</b>	<b>Eliminados por texto</b>	<b>Seleccionados</b>
<i>PubMed</i>	79	1	58	8	12
<i>Embase</i>	47	8	39	0	0
<i>Cochrane</i>	20	0	19	0	1
<i>IDIS</i>	17	8	8	0	1
<b>TOTAL</b>	163	17	124	8	14



**Anexo C**

<b>INFORME DE IVABRADINA EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS</b>							
<b>Referencia</b> (Autor, publicación, ref.)	<b>Tipo de estudio y objetivo</b>	<b>Población estudiada</b> (criterios de inclusión y exclusión)	<b>Pauta de tratamiento</b>	<b>Variables de medida</b> (endpoint)	<b>Resultados</b> (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	<b>Comentarios</b> (#)	<b>Calidad del estudio</b> (escala Jadad) (*)
Swedberg K et al. Lancet. 2010; 376: 875-885.  (13)  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= 6558 (D. aleatoria)  Periodo de prealeatorización (2 sem) Periodo de post-aleatorización (hasta 42 meses)  <u>Criterios de inclusión:</u> 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.  <u>Criterios de exclusión (principales):</u> Infarto de miocardio reciente	IVB 7,5 mg/12 h (dosis inicial: 5 mg/12 h) (n=3268)  PBO (n=3290)  Duración media de seguimiento de alrededor de 23 meses.	<u>Variable principal:</u> Un combinado de muerte cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC.  <u>Variables secundarias:</u> Un combinado de muerte cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en pacientes que recibieron al menos el 50% de la dosis del betabloqueante <u>Otras:</u> mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular, ingreso	<b>Eficacia:</b> <b>Análisis por ITT</b> (N=6505: IVB=3241 y PBO= 3246)  <u>Variable principal</u> . Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC. -IVB: 24% -PBO: 29% (HR 0,82 [0,75-0,90] P<0,0001)  <u>Variables secundarias</u> . 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)	<u>Comparador:</u> Sí es adecuado porque no se dispone de otros fármacos que se adicionen a la terapia estándar de la IC  <u>Criterios de inclusión y/o exclusión:</u> 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  <u>Otros sesgos o limitaciones encontrados:</u> La dosis subóptima de betabloqueantes empleada en	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

		(<2meses); estimulación ventricular o auriculoventricular operativa durante un 40% o más del día; fibrilación auricular permanente o flúter; hipotensión sintomática.		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.	<p>. Ingresos totales -IVB: 38% -PBO: 42% (HR 0,89 [0,82-0,96] P=0,003)</p> <p>. Ingresos por IC -IVB: 16% -PBO: 21% (HR 0,74 [0,66-0,83] P&lt;0,0001)</p> <p>. Ingresos cardiovasculares -IVB: 30% -PBO: 34% (HR 0,85 [0,78-0,92] P=0,0002)</p> <p>. Muerte cardiovascular/ ingreso por IC/ ingreso por infarto agudo de miocardio -IVB: 25% -PBO: 30% (HR 0,82 [0,74-0,89] P&lt;0,0001)</p> <p><b>Seguridad</b> 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 &lt; 0,0001). Suspensión del fármaco por bradicardia: 1%</p>	<p>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</p> <p><u>Aplicabilidad a la práctica clínica (NNT):</u> Limitada, siendo preferible ajustar las dosis de betabloqueantes, alcanzando dosis más elevadas de los mismos antes que añadir IVB al tratamiento estándar.</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.

**Anexo D**

<b>INFORME DE IVABRADINA (EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA): VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA</b>			
		<b>IVABRADINA</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>RA MÁS RELEVANTES (1,2)</b>	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	<p>Incidencia global de RA 75%</p> <p>RA más frecuentes: fenómenos luminosos (fosfenos) 3% y bradicardia sintomática o asintomática 5% y 6% (1% suspensión del fármaco por bradicardia)</p> <p>Otras RA: Fibrilación auricular 9% Visión borrosa 1% Insuficiencia cardiaca 25%</p>	<p>Incidencia global de RA 74%: Fosfenos 1% Bradicardia sintomática o asintomática 1% y 1% (abandonos &lt;1%)</p> <p>Otras RA: Fibrilación auricular 8% Visión borrosa &lt;1% Insuficiencia cardiaca 29%</p>
<b>TASA DE ABANDONOS (13)</b>	% de abandonos por RA de los principales EC (rango)	14%	13%
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (1,2)</b>	Niños	NO	--
	Ancianos	SI	--
	Embarazo	NO	--
	Lactancia	NO	--
	Comorbilidad	<p>No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina &lt;15 ml/min. Debe utilizarse con precaución en esta población.</p> <p>Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población</p>	

INTERACCIONES (1,2)	Impacto sobre la salud	<p>Debe evitarse el uso concomitante de IVB con medicamentos cardiovasculares (quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona) y no cardiovasculares (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.</p> <p>IVB al metabolizarse 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.</p> <p>Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de IVB: los potentes (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina, nelfinavir, ritonavir y nefazodona) están contraindicados; y, los moderados (diltiazem o verapamilo) no se recomiendan. Las concentraciones plasmáticas elevadas de IVB pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.</p> <p>Los inductores del CYP3A4 (rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum) disminuyen las concentraciones plasmáticas de IVB y se requiere ajuste de dosis.</p>	
EFECTO DE CLASE (1,2)	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	No descrito	--
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1,2)	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Las RA más frecuentes de IVB como fosfenos y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.	--

<p>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (1,2)</p>		<p>El titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) y cualquier actualización posterior de este plan acordada por el CHMP. El PGR actualizado se presentará junto con el Informe Periódico de Seguridad. También se debe presentar un PGR actualizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Cuando se reciba una nueva información que pueda afectar a la especificación de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.</li> <li>. Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).</li> <li>. A petición de la EMA.</li> </ul> <p>El PGR incluye identificación de riesgos, como: bradicardia, fosfenos o visión borrosa, bloqueo auriculoventricular de grado 2-3, aumento de TA en pacientes hipertensos, fibrilación auricular, taquiarritmias supraventriculares, alteraciones inmunes.</p> <p>Farmacovigilancia rutinaria en: niños, adolescentes, embarazadas y mujeres en periodo de lactancia (ausencia o limitación de información); insuficiencia hepática o renal graves, pacientes con ICC y alteración de la conducción ventricular.</p>	<p>--</p>
<p>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (1,2)</p>		<p>No se dispone de estudios post-comercialización, ni estudios a largo plazo sobre la seguridad de IVB.</p> <p>Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la IVB sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento durante más de un año no se conocen actualmente. Tras la experiencia post-comercialización de IVB, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir debido a síntomas visuales.</p> <p>Estudios preclínicos a largo plazo a dosis repetidas y de carcinogenicidad no mostraron alteraciones clínicamente relevantes con IVB.</p>	

VALORACIÓN GLOBAL DE RA (1,2)	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	IVB se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 14.000 pacientes. En general la IVB fue bien tolerada y la incidencia de RA fue baja y similar en ambos grupos, con la excepción de bradicardia que fue algo superior en el grupo tratado con IVB. Las RA más frecuentes asociados a IVB han sido fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia. Estas RA son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico de la IVB.	
----------------------------------	---	---	--

Ivabradina (IVB). Reacción adversa (RA). Ensayos clínicos (EC).

(\*) Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (si, no) y posibilidad de prevención (si, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RA o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.

## Bibliografía

- 1- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS –CIMA. Ficha Técnica de Procoralan® (ivabradina). Laboratorios Servier. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 6 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- 2- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS –CIMA. Ficha Técnica de Corlantor® (ivabradina). Laboratorios Rovi. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 6 de noviembre de 2012]. Disponible en: <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. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50514/50514.pdf>
- 4- Vázquez García R, coordinador. Insuficiencia cardíaca. 2ed. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2012 [consultado 27 de marzo de 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](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)
- 5- Plan Integral de Atención a las Cardiopatías de Andalucía 2005-2009 [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2005 [consultado 17 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/galerias/documentos/c\\_1\\_c\\_6\\_planes\\_estrategias/plan\\_cardiopatias/Plan\\_Cardiopatias.pdf](http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_cardiopatias/Plan_Cardiopatias.pdf)
- 6- Rodríguez-Artalejo F, Benegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004; 57(2): 163-70.
- 7- Parajón T, Lupón J, González B, Urrutia A, Altimir S, Coll R et al. Aplicación en España del cuestionario sobre calidad de vida «Minnesota Living With Heart Failure» para la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57(2):155-60.
- 8- Morales JM, Sarriá A. Modelos alternativos de atención para pacientes con insuficiencia cardíaca: revisión sistemática. Rev Calidad Asistencial. 2006; 21 (1): 51-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S1134-282X\(06\)70755-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-282X(06)70755-2)
- 9- 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. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
- 10- Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. Br Med J. 2010; 341: 450-456. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4130>
- 11- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y

Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT\\_2011.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf)

12- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure. Dec 1999. CPMP/EWP/235/95. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 18 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

13- Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)

14- Fox K et coll. "Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (Beautiful): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial" *Lancet*. 2008; 372 : 807-816. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8)

15- 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22575988.

16- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020>

17- Böhm M 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)

18- Tardif JC et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2011; 32:2507-15. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr311>

19- Ekman 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: 2395–2404. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr343>

20- Borer JS 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. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs259>

21- Castagno D et al. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1137–1141. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs004>

22- Cullington D et al. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart*. 2011;97:1961-1966. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300041>

23- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Procoralan (ivabradine); mar 2012. EMA/194513/2012. EMEA/H/C/000597/III/0018 European



Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 6 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

24- European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Corlentor. Ivabradine. Ref. Doc. EMA/CHMP/963758/2011. [consultado el 24-09-2012]. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/>

25- 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 [consultado 23 de octubre de 2012]. Disponible en: Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13581/61083/61083.pdf>

26- Ivabradine 5 and 7.5mg film-coated tablets (Procoralan®) SMC No. (805/12). Servier Laboratories Ltd (07 September 2012). [consultado el 06-11-2012]. Disponible en URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine\\_Procoralan.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf)

27- National institute for Health and Clinical Excellence. TA267 Chronic heart failure - ivabradine: costing template. 2012. [consultado el 10-12-2012]. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/TA267/CostingTemplate/xls/English>

28- Commission de la Transparence: Procoralan. Sep 2012.

29- Ivabradine for chronic heart failure? Drug Ther Bull. 2012; 50(10): 117-119. <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2012.10.0136>

30- Insuffisance cardiaque: ivabradine pas mieux qu'un traitement bêtabloquant optimisé. Rev Prescr. 2011; 31(329): 209-210.