



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE IVABRADINA EN PACIENTES ADULTOS
CON FALLA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA, QUE
PERMANECEN SINTOMÁTICOS A PESAR DEL TRATAMIENTO CON LA
TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA, CON UN ENFOQUE SOBRE EL POTENCIAL
ROL DE MODIFICADOR DE EFECTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.

2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLINICO

Marcos Lorenzo Pariona Javier – Médico Especialista en Cardiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier declaro presentar conflicto de interés por haber recibido financiamiento por el concepto de "*Financiación o contratos en proyectos de investigación en el campo de salud*" por la empresa *Servier S.L.*

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD




CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de ivabradina en pacientes adultos con falla cardiaca y fracción de eyección reducida, que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con la terapia médica óptima, con un enfoque sobre el potencial rol de modificador de efecto de la frecuencia cardiaca. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

	<p> AHA American Heart Association ACC American College of Cardiology ARA II Antagonistas de angiotensina II BB Betabloqueadores CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CDEC Canadian Drug Expert Committee CF Clase funcional DIGEMID Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú DMT Dosis máxima tolerada ECA Ensayo clínico aleatorizado EMA <i>European Medicines Agency</i> ETS Evaluaciones de tecnologías sanitarias ESC European Society of Cardiology EA Eventos adversos FDA Food and Drug Administration GPC Guías de práctica clínica HAS Haute Autorité de la Santé FC Falla cardíaca FE Fracción de eyección FC-FEr Falla cardíaca con fracción de eyección reducida IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IETSI Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación LPM Latidos por minuto MA Meta-análisis NICE National Institute for Care and Excellence NYHA New York Heart Association PICO Paciente, Intervención, Comparación, Resultado RR Riesgo relativo RS Revisión sistemática SMC Scottish Medicines Consortium TMO Terapia médica óptima </p>
	
	

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	13
	III. METODOLOGÍA	15
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
	IV. RESULTADOS	17
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	21
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	30
	iii. META-ANÁLISIS	35
	V. DISCUSIÓN	41
	VI. CONCLUSIONES	48
	VII. RECOMENDACIONES	50
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	55

I. RESUMEN EJECUTIVO



– La falla cardíaca (FC) con fracción de eyección (FE) reducida (FC-FEr) se define como la presencia de signos y síntomas de FC crónica, con una FE ventricular izquierda $\leq 40\%$. La clasificación sintomática de los pacientes con FC considera a las escalas de la clase funcional (CF) de la *New York Heart Association*, que va desde la I (sin síntomas durante el ejercicio común) hasta el IV (síntomas al reposo).

– El tratamiento de los pacientes con FC-FEr se realiza con la terapia médica óptima (TMO), la cual incluye el uso de la dosis máxima tolerada (DMT) de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II, de betabloqueadores (BB), y de antagonistas de mineralocorticoides.



– El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con la TMO para el tratamiento de los pacientes con FC-FEr. Así, el Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria – IETSI recibió una solicitud de evaluación de ivabradina, en el contexto de la elaboración de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Falla Cardíaca. Los expertos del grupo elaborador de dicha guía propusieron se evalué ivabradina bajo la hipótesis que ofrecería un beneficio adicional al uso de la DMT de BB, para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con FC-FEr sintomáticos a pesar del uso de TMO.



– Así, la presente evaluación valora específicamente la eficacia y seguridad de la TMO e ivabradina en comparación con la TMO sola en los pacientes con FC-FEr, sintomáticos a pesar de la TMO, que incluye el uso de la DMT de BB, teniendo en cuenta el potencial rol de modificador de efecto que pueda tener la frecuencia cardíaca en dicha comparación.

– La evidencia principal en torno a ivabradina, respecto a los desenlaces de interés del presente dictamen, proviene de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, BEAUTIFUL y SHIFT, publicados en los años 2008 y 2010, respectivamente. Ambos estudios fueron aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, y financiados por el fabricante de ivabradina (*Servier*) y evaluaron la eficacia y seguridad de ivabradina comparada con el placebo, luego de una mediana de seguimiento de 19 meses y 23 meses, respectivamente, en pacientes con FC-FEr ($FE \leq 40\%$, según el estudio BEAUTIFUL y $FE \leq 35\%$ según el estudio SHIFT) de origen isquémico (ECA BEAUTIFUL Y SHIFT) y no isquémico (ECA SHIFT). Cabe mencionar que los ECA BEAUTIFUL y SHIFT incluyeron a los pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 60 y 70 latidos por minuto (LPM), respectivamente, y que el 87 % y el 89 % de la



población total de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL, respectivamente, usaban BB como parte de la TMO.

- Los resultados de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT se combinaron en el estudio de Hartmann et al., 2018, una revisión sistemática (RS) y meta-análisis (MA) el cual incluyó a 17,422 pacientes con FC-FEr sintomáticos a pesar de la TMO. Dicha RS y MA constituye la mejor evidencia disponible a la fecha con respecto a los desenlaces y a la población de interés del presente dictamen preliminar, dado que combinó los resultados de los ECA SHIFT Y BEAUTIFUL, los cuales, como se mencionó anteriormente, son los únicos ECA identificados a la fecha que evalúan el uso de ivabradina en la población de interés de la pregunta PICO.



- El MA de Hartmann et al., 2018 mostró que ivabradina, en comparación con el placebo, no mejoró la mortalidad por cualquier causa (12.33 % vs. 12.63 %; $p = 0.124$), la mortalidad cardiovascular (10.53 % vs. 10.64 %; $p = 0.087$) ni el número de hospitalizaciones por FC (10.78 % vs. 12.63 %; $p = 0.27$) en la población total de los estudios incluidos. Tampoco se evidenciaron diferencias respecto a los EA serios totales (31 % vs. 32 %, $p = 0.08$), EA serios cardíacos (14 % vs. 15 %, $p = 0.14$), renales (1 % vs. 1 %, $p = 0.12$), respiratorios (2 % vs. 3 %, $p = 0.05$) y neurológicos (4 % vs. 5 %, $p = 0.10$), ni en la tasa de discontinuación del tratamiento (25 % vs. 17 %, $p = 0.12$) entre ivabradina y placebo en la población total de los estudios incluidos. Es decir, el MA de Hartmann et al., 2018 sugiere que ivabradina no se diferenciaría del placebo respecto a los desenlaces de eficacia y seguridad evaluados en la población de interés del presente dictamen.



- Con respecto a las cinco guías de práctica clínica (GPC) incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, las cuales fueron elaboradas previamente a la publicación del MA de Hartmann et al., 2018, todas llegan a recomendar ivabradina como tratamiento adicional a la TMO en la población de la pregunta PICO, luego de la titulación a la DMT de BB, estableciendo una serie de restricciones respecto a la FE ($FE \leq 35\%$ o 40%), la frecuencia cardíaca (≥ 70 o 75 LPM) y la CF (CF II, III, y/o IV). Cabe considerar que todas las GPC tomaron la evidencia proveniente del ECA SHIFT para elaborar sus recomendaciones, pero sólo las GPC de Minsalud de Colombia y de la *Canadian Cardiovascular Society* consideraron adicionalmente los resultados del ECA BEAUTIFUL.

- Por otra parte, las cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) incluidas, las cuales también fueron elaboradas previamente a la publicación de los resultados del MA de Hartmann et al., 2018, recomendaron ivabradina, en general, para los



pacientes con FC-FEr, sintomáticos a pesar de la TMO, restringiendo su uso para aquellos pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 75 o 77 LPM. Todas las ETS basaron sus recomendaciones únicamente en un análisis por subgrupos del ECA SHIFT, los cuales pueden ser considerados sólo como análisis exploratorios. Asimismo, los miembros de los comités que elaboraron las recomendaciones de las ETS consideraron el hecho que sólo una cuarta parte de los pacientes incluidos en el ECA SHIFT (26 %) usaban la dosis meta de BB como parte de la TMO, que los pacientes que usaban ≥ 50 % de la dosis meta no tuvieron beneficios en el desenlace primario compuesto y que si bien la aprobación de ivabradina no ponía en riesgo los presupuestos de sus respectivos sistemas sanitarios, los análisis económicos presentados por la empresa farmacéutica mostraron resultados inciertos y poco confiables.

- Con respecto a la valoración de la evidencia que sustenta la recomendación de ivabradina de forma restringida para aquellos pacientes de la pregunta PICO con frecuencia cardíaca de 70 LPM o mayor y de 77 LPM o mayor, las cuales son comunes en diferentes GPC y ETS incluidas, el Equipo Técnico del IETSI ha encontrado que la evidencia detrás de dichas restricciones tiene limitaciones, dado que está basada en análisis por subgrupos de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT, respectivamente. En primer lugar, a pesar de que los autores indicaron que dichos análisis por subgrupos fueron pre-especificados, las muestras de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT no fueron aleatorizadas de forma estratificada según la frecuencia cardíaca. En ese sentido, existiría una ruptura de la aleatorización con lo cual no se estaría considerando posibles variables confusoras, y a la vez se introduce un potencial riesgo de sesgo de selección en dichos resultados, por lo que dicha evidencia se considera preliminar y debería comprobarse posteriormente en estudios con un diseño específico. Además, a la fecha, no existe alguna evidencia empírica adicional más allá de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT que sustente la clasificación de los pacientes con FC-FEr en subgrupos según la frecuencia cardíaca con el fin de valorar los resultados de manera separada sólo para aquellos pacientes con una frecuencia cardíaca mayor de 70 LPM o 77 LPM. En consecuencia, con la evidencia disponible a la fecha, no se tiene claro el potencial rol de modificador de efecto de la frecuencia cardíaca respecto a los desenlaces de interés con el uso de ivabradina para la población de la pregunta PICO.
- En resumen, el MA de Hartmann et al., 2018, que constituye la mejor evidencia disponible a la fecha para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, no se han observado diferencias ni clínica ni estadísticamente significativas entre ivabradina y el placebo, para los desenlaces de interés planteados, en los pacientes



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IVABRADINA EN PACIENTES ADULTOS CON FALLA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA, QUE
PERMANECEN SINTOMÁTICOS A PESAR DEL TRATAMIENTO CON LA TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA, CON UN ENFOQUE SOBRE EL POTENCIAL
ROL DE MODIFICADOR DE EFECTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA



adultos con FC-FEr que persisten sintomáticos a pesar del uso de la TMO, la cual incluye el uso de la DMT de BB. Además, la restricción de uso de ivabradina para aquellos pacientes con una frecuencia cardíaca mayor a 70 LPM o 77 LPM provienen de análisis exploratorios que requieren confirmación en estudios *ad hoc*. En ese sentido, no es posible justificar técnicamente la aprobación de ivabradina porque no sería una decisión costo-oportuna para un sistema público de salud como es EsSalud, dado que este medicamento no ha mostrado ofrecer un beneficio neto frente al placebo respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, mientras que su costo ascendería a S/. 4781.5 anuales por paciente.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de ivabradina para el manejo de los pacientes adultos con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima que incluye el uso de la dosis máxima tolerada de betabloqueadores.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ivabradina en pacientes con falla cardíaca (FC) crónica y con fracción de eyección (FE) ventricular izquierda reducida (FC-FEr) que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con la terapia médica óptima (TMO) que incluye el uso de la dosis máxima tolerada (DMT) de beta-bloqueadores (BB) teniendo en cuenta el rol potencial de la frecuencia cardíaca como modificador de efecto. En ese sentido, de ahora en adelante, para efectos del presente dictamen, se hará referencia a la falla cardíaca crónica como FC, y a la fracción de eyección ventricular izquierda como FE.

De esta manera, la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria – IETSI recibió una solicitud de evaluación de ivabradina por parte de la Gerencia de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, en el contexto de la elaboración de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Falla Cardíaca. Así, la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico ivabradina contenía la siguiente pregunta PICO.

Tabla 1. Pregunta PICO planteada por la Gerencia de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI

P	Paciente mayor de 18 años, con insuficiencia cardíaca crónica sintomática estadio II, III, o IV (NYHA) con disfunción sistólica, fracción de eyección (FE) de 35 % o menos, en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto o más, hospitalización por empeoramiento de la falla cardíaca en los 12 meses previos y en tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca que incluya betabloqueadores
I	Ivabradina
C	Placebo
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad cardiovascular 2. Mortalidad por cualquier causa 3. Eventos adversos 4. Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico cardiólogo Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En dicha reunión se formuló la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de los pacientes que inspiraron la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con falla cardíaca con fracción de eyección reducida*, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima** que incluye un betabloqueador.
I	Continuar con terapia médica óptima** + ivabradina
C	Continuar con terapia médica óptima** + placebo
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad por cualquier causa 2. Mortalidad cardiovascular 3. Hospitalizaciones 4. Eventos adversos

*Fracción de eyección reducida: FE \leq 40 %

**Terapia médica óptima: uso de las dosis máximas toleradas de medicamentos para el manejo de insuficiencia cardíaca crónica del Petitorio Farmacológico de EsSalud como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; e. g. enalapril o captopril), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II; e. g. losartán o valsartán), betabloqueadores (BB, e. g. bisoprolol o carvedilol) y antagonistas de mineralocorticoides (e. g. espironolactona).

B. ASPECTOS GENERALES

La FC-FEr ha sido desarrollada en extensión en un dictamen previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018)(IETSI-EsSalud 2018). En breve, la FC-FEr, o falla cardíaca sistólica, se define con la presencia de signos y síntomas de FC en pacientes que presentan una FE menor al 40 % (Yancy Clyde W. et al. 2013). Asimismo, la severidad sintomática del paciente con FC se clasifica



según las escalas de clase funcional (CF), entre las que se encuentra las de la NYHA (*New York Heart Association*)¹.

Dichas consideraciones cobran relevancia para definir los grupos que se benefician con ciertos tratamientos. Según las guías de práctica clínica internacionales, el tratamiento de los pacientes con FC-FEr sintomáticos (i. e. con CF II a IV) incluye el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; e. g. enalapril o captopril), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II; e. g. losartán o valsartán), betabloqueadores (BB, e. g. bisoprolol o carvedilol) y antagonistas de mineralocorticoides (e. g. espironolactona)(Yancy Clyde W. et al. 2017, 2013). Dichos medicamentos se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud y del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME. Cabe resaltar que las guías de práctica clínica hacen referencia al uso de dichos medicamentos en conjunto como la terapia médica óptima (TMO) y se sugiere el tratamiento con la dosis máxima tolerada (DMT) de cada uno de ellos según el caso de cada paciente(Yancy Clyde W. et al. 2017, 2013).



Entre los medicamentos de la TMO, los BB han demostrado a través de los años reducir la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con FC-FEr (CIBIS-II Group 1999; Packer et al. 2001). En general, las dosis de BB se deben titular desde las dosis mínimas hasta alcanzar la dosis meta². Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar eventos adversos (EA) con el uso de los BB sin alcanzar la dosis meta tales como: empeoramiento de la FC, bradicardia, hipotensión y fatiga. En esa situación, se recomienda el uso de algunas estrategias para aumentar la tolerancia al BB, tales como la reducción del uso de diuréticos, la rotación a otra familia de BB y minimizar o reducir el uso de otros cronotrópicos negativos³. Luego de ello, se esperaría que el paciente alcance una DMT de BB, la cual podría ser o no la dosis meta pero se definiría como la mayor dosis de BB la cual no le produce EA, pero que sí le produce beneficios (Bhatt et al. 2017; Verdú Rotellar et al. 2009).




La Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria e Investigación – IETSI recibió por parte de la Gerencia de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI una solicitud


¹ CF I: Sin limitaciones: ejercicio físico común no causa fatiga, disnea o palpitaciones. CF II: Pequeña limitación de actividad física: se siente cómodo al estar en reposo, pero la actividad física común resulta en fatiga, palpitaciones o disnea. CF III: Limitación marcada de actividad física: se siente cómodo al estar en reposo, pero actividades menos exigentes que las comunes resulta en síntomas. CF IV: Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad: síntomas de falla cardíaca presentes incluso en reposo con incomodidad incrementada con cualquier actividad física.

² Dosis máxima aprobada por etiqueta. En el caso de bisoprolol, la dosis meta es 10 mg una vez por día(CIBIS-II Group 1999). En el caso de carvedilol, la dosis meta es de 25 mg dos veces por día en aquellos pacientes con un peso < 85 kg; y de 50 mg dos veces al día para aquellos pacientes con un peso ≥ 85 kg(Packer et al. 2001).


³ Medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca.



de evaluación de ivabradina, un agente que disminuye la frecuencia cardíaca al inhibir de manera selectiva y específica el marcapaso cardíaco, en el contexto de la elaboración de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Falla Cardíaca. Los expertos del grupo elaborador de dicha guía tienen la hipótesis que ivabradina ofrecería un beneficio adicional al de los BB en el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con FC-FEr sintomáticos (con CF II-IV) a pesar de la TMO⁴ que incluye el uso de la DMT de BB.



Es de notar que las indicaciones de uso ivabradina incluye a los pacientes en ritmo sinusal que presentan una frecuencia cardíaca mayor de 75 latidos por minuto (LPM). Al respecto, la evidencia empírica indica que la frecuencia cardíaca es un factor de riesgo independiente sobre la mortalidad de los pacientes con FC (Kannel et al. 1987), siendo que un aumento de 5 LPM está asociado a un aumento del 9 % de mortalidad de cualquier causa y de mortalidad cardiovascular en pacientes con FC (Vazir et al. 2015). Sin embargo, a la fecha aún no existiría un consenso sólido sobre un punto de corte de la frecuencia cardíaca que pueda definir a un grupo de pacientes con “fracaso terapéutico” a los BB, quienes se beneficiarían de la adición de un medicamento cronotrope negativo para mejorar los desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares (Komajda 2015). Eso quiere decir, que no existiría una clasificación según la frecuencia cardíaca (mayor o menor de 70 LPM o de 75 LPM) basada en evidencia sólida que pueda ser tomada en cuenta por el Equipo Técnico del IETSI para agrupar a los pacientes con FC-FEr de la población de la pregunta PICO. En ese sentido, se planteó adicionalmente enfocar la búsqueda bibliográfica en la evaluación de la frecuencia cardíaca como potencial modificador de efecto.



Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de ivabradina en pacientes con FC-FEr, sintomáticos a pesar del tratamiento con la TMO, que incluye el uso de DMT de BB, con enfoque especial sobre el potencial rol de modificador del efecto de la frecuencia cardíaca.

⁴ Terapia médica óptima agrupa a los medicamentos para el manejo de la FC crónica del Petitorio Farmacológico de EsSalud como IECA (enalapril o captopril), ARA II (losartán o valsartán), BB (bisoprolol o carvedilol) y antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Ivabradina es un inhibidor selectivo del nodo sinusal, el cual actúa a través del bloqueo de los canales mediados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización que son responsables del marcapaso cardíaco. Es importante señalar que los efectos cardíacos de ivabradina, en los estudios de electrofisiología se han evidenciado de forma más pronunciada en el nodo sinusal y en la prolongación del intervalo PR sin tener un efecto en la repolarización ventricular o en la contractibilidad miocárdica (FDA, Food and Drug Administration 2015)

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de ivabradina en el 2015 con el nombre de Corlanor® (Compañía *Amgen Inc.*) para el tratamiento de pacientes con FC-FER sintomática y estable con el fin de reducir el riesgo de hospitalización (FDA, Food and Drug Administration 2015). Mientras tanto, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso de ivabradina desde el 2009 con el nombre de Procoralan® (*Laboratorios Servier S.L.*) para el tratamiento de los pacientes con FC-FER con NYHA⁵ II a IV con ritmo sinusal y frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM, en combinación con terapia estándar que incluye terapia con BB o cuando la terapia con BB está contraindicada o no es tolerada (EMA, European Medicines Agency 2018).

En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de ivabradina desde mayo del 2015, en dos presentaciones: de 5 mg, hasta octubre del 2017, con número de registro sanitario E22918; y de ivabradina de 7.5 mg, hasta marzo del 2019, con número de registro sanitario E23204; ambas con vigencia prorrogada a la fecha; bajo el nombre comercial Procoralan® comprimido recubierto con película, de administración oral, comercializada por *Laboratorios Servier Perú S.A.C.* para el tratamiento de pacientes adultos con síntomas de angina de pecho crónica estable y enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca ≥ 70 LPM. Además, las indicaciones especifican que los pacientes deben presentar intolerancia o contraindicación al uso de BB o que se podrían usar en asociación con BB en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de BB. Las dosis iniciales de ivabradina no deben superar los 5 mg dos veces al día, y las dosis de

⁵ NYHA, del inglés *New York Heart Association Classification*, la cual provee una manera simple de clasificar a los pacientes con falla cardíaca. Su clasificación corresponde a la clasificación según la clase funcional (CF), la cual se expone a continuación. Clase I: sin síntomas y sin limitación en la actividad física ordinaria (e. g. dificultad para respirar al caminar, subir escaleras, etc.). Clase II: síntomas leves (e. g. dificultad para respirar leve y / o angina) y una ligera limitación durante la actividad normal. Clase III: marcada limitación en la actividad debido a los síntomas, incluso durante actividades menos que ordinarias (e. g. caminando distancias cortas (20 - 100 m), cómodo solo en reposo. Clase IV: Limitaciones severas. Experimenta los síntomas incluso en reposo. En su mayoría pacientes con cama.



mantenimiento no deben superar los 7.5 mg dos veces al día (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2015).

De acuerdo con la información de etiqueta, ivabradina está contraindicada en los casos de FC descompensada aguda, hipotensión clínicamente significativa, bradicardia clínicamente significativa, disfunción hepática severa, frecuencia cardíaca mantenida exclusivamente con marcapaso, uso concomitante de un potente inhibidor del citocromo CYP3A4 (i. e. verapamilo y diltiazem), así como en los casos del síndrome de disfunción sinusal, de bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular de tercer grado (FDA, Food and Drug Administration 2015).



Asimismo, se deben considerar algunas precauciones con el uso de ivabradina, entre las cuales se encuentra la toxicidad fetal (las mujeres en edad fértil deben usar contracepción), el monitoreo cardíaco para evitar episodios de bradicardia o de fibrilación auricular durante el tratamiento, así como evitar su uso en los casos de bloqueo auriculoventricular de segundo grado. Los EA con ivabradina que ocurren en ≥ 1 % de pacientes consisten en bradicardia, hipertensión, fibrilación auricular y fenómenos lumínicos (i. e. fosfenos⁶ o fotopsias⁷) (FDA, Food and Drug Administration 2015).



En el Perú, el costo de adquisición de ivabradina por unidad, tanto de 5 mg y 7.5 mg, es de aproximadamente S/ 6.55⁸. Considerando que la dosis de ivabradina es de 10 mg a 15 mg por día (i. e. dos comprimidos diarios para cada presentación), con el precio de adquisición de cada unidad, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 4,781.5 por paciente.

⁶ Fosfeno es un fenómeno caracterizado por la sensación de ver manchas luminosas que están causado por la estimulación mecánica, eléctrica o magnética de la retina o corteza visual.

⁷ Fotopsias se refieren a la percepción de fenómenos luminosos como destellos, chispas o relámpagos de luz en el campo visual, aunque estos no sean causados por un estímulo externo, ambiental.

⁸ Precio de lista según <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA


Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ivabradina en pacientes con FC-FEr, sintomática a pesar del tratamiento con la TMO, que incluye el uso de la DMT de BB, con un enfoque especial sobre el potencial rol de modificador del efecto de la frecuencia cardiaca. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, Cochrane Library y LILACS. Así mismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)* y el Ministerio de Salud del Perú y (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cardiología, tales como el Instituto Nacional del Corazón (INCOR) del Perú, la *American Heart Association (AHA)*, la *American College of Cardiology (ACC)*, la *European Society of Cardiology (ESC)*, la *Sociedad Española de Cardiología (SEC)*. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que ayuden a responder la pregunta PICO, con el fin de disminuir el sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH⁹, términos generales, y términos de lenguaje libre.

⁹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.




Población de interés: "Systolic Heart Failure*" (término MeSH); y "adrenergic beta Antagonist*" (término MeSH) o beta blocker* (término libre)


Intervención: "Ivabradine"[Mesh]; y "Corlanor" (término libre) o "Procoralan" (término libre).

Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (**Figura N°1**). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 3 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



En general, tanto la búsqueda sistemática, así como la selección de los estudios, se llevaron a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron, para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.



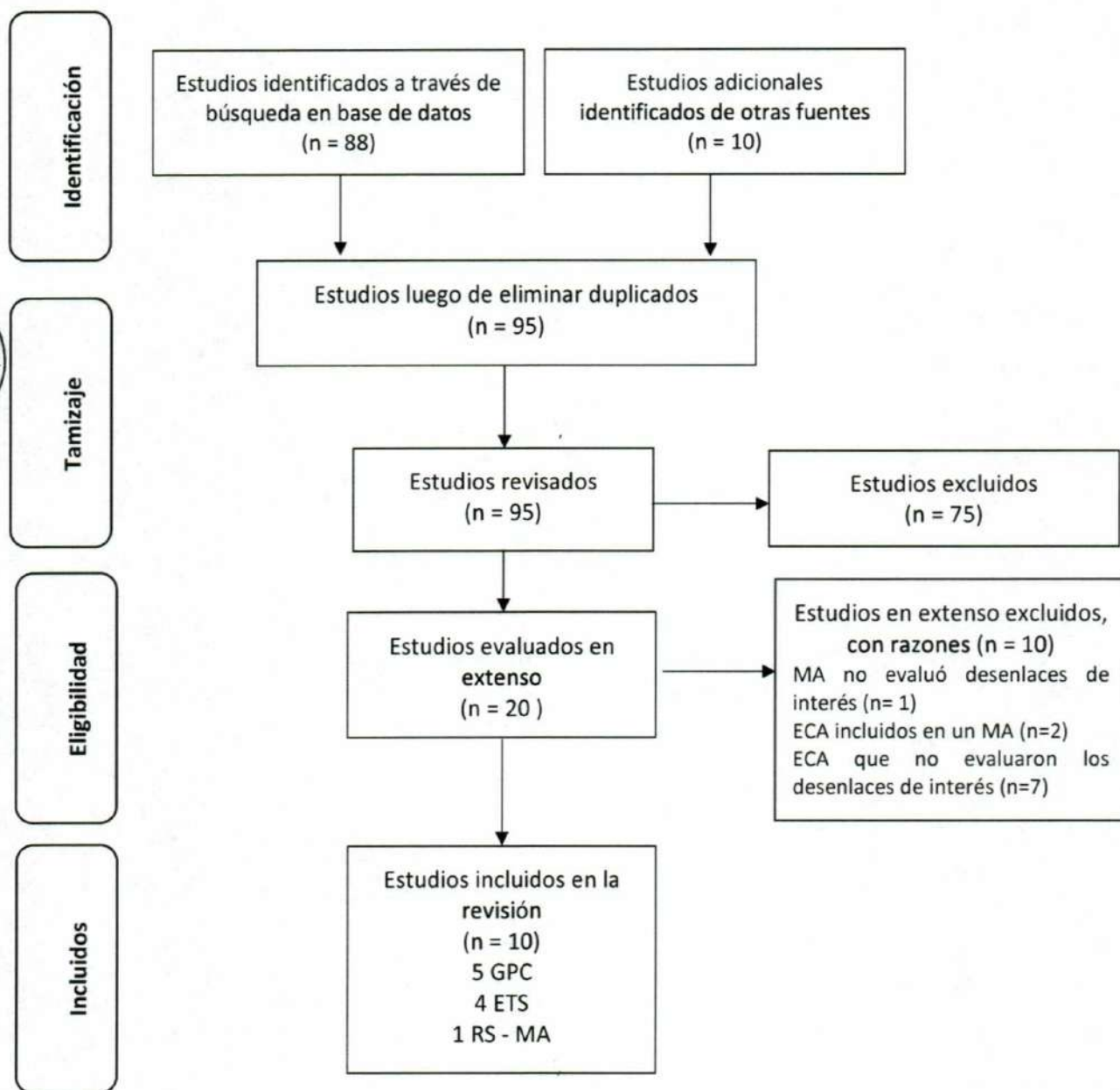
Para la selección de estudios, se siguió una lógica secuencial descendente según los niveles de evidencia establecidos en la pirámide de Haynes, priorizando la inclusión de las revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que permitan responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia, y que fueron publicadas en los últimos tres años.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 09 de julio del 2019.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujoograma de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n=número; MA: meta análisis; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado fase III.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ivabradina en pacientes con FC-FEr, sintomáticos a pesar del tratamiento con la TMO, la cual incluye la DMT de BB, con enfoque especial sobre el potencial rol de modificador de efecto de la frecuencia cardiaca. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- *American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (Yancy Clyde W. et al. 2017).*
- *European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (Ponikowski et al. 2016).*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 147 Management of chronic heart failure (SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2016).*
- *Canadian Cardiovascular Society (CCS). 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure (Ezekowitz et al. 2017).*
- *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Minsalud). Guía de práctica clínica Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D (Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social 2016).*



Evaluación de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- *Scottish Medicines Consortium (SMC). Ivabradine (Procoralan) (SMC, Scottish Medicine Consortium 2012).*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ivabradine (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017).*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ivabradine for treating chronic heart failure (NICE, National Institute for Health Care Excellence 2012).*
- *Haute Autorité de Santé (HAS). PROCORALAN (HAS, Haute Autorité de Santé 2012).*



Revisiones sistemáticas y Meta-análisis:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- *Hartmann et al., 2018 - The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis (Hartmann et al. 2018).*

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- *Patel et al., 2018 - Effects of Ivabradine on Hemodynamic and Functional Parameters in Left Ventricular Systolic Dysfunction: a Systematic Review and Meta-analysis (Patel et al. 2018).*

Se excluyó la RS y MA de Patel et al., 2018 porque no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen. Es decir, solo realizó un análisis combinado de desenlaces hemodinámicos tales como frecuencia cardíaca, presión arterial y FE los cuales no forman parte de la pregunta PICO. Mientras que evaluó otros desenlaces de manera narrativa, tales como pruebas de tolerancia al ejercicio, cambio en la clase funcional, calidad de vida, y eventos adversos. Sin embargo, estos desenlaces no fueron introducidos en un MA.







Ensayos clínicos aleatorizados:

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Swedberg et al., 2010 - Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study (Swedberg et al. 2010).
- Fox et al., 2008 - Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double blind, placebo-controlled trial (Fox et al. 2008).



Los ECA mencionados arriba evaluaron a ivabradina, en comparación con el placebo, respecto a los desenlaces de interés del presente dictamen, en los pacientes con FC-FEr, sintomáticos a pesar del uso de la TMO. Ambos estudios fueron incluidos en la RS y MA llevados a cabo por Hartmann et al., 2018. Considerando que la población objetivo de la publicación de Hartmann et al., 2018 es la misma que la población de la pregunta PICO y siendo que los MA cuentan con un mejor nivel de evidencia que los ECA -según la pirámide de Haynes-, se priorizaron los resultados del análisis combinado de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT incluidos en dicho MA.

- 
- Amosova et al., 2011 - Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina (Amosova et al. 2011). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.
 - Mansour et al., 2011 - Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure (Mansour et al. 2011). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.
 - Ordu et al., 2015 - Effects of ivabradine therapy on heart failure biomarkers (Ordu et al. 2015). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.
 - Sarullo et al., 2010 - Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure (Sarullo et al. 2010). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.



- Tsutsui et al., 2016 - Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study (Tsutsui et al. 2016). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.
- Volterrani et al., 2011 - Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). (Volterrani et al. 2011). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.
- Ekman et al., 2011 - Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study (Ekman et al. 2011). No se incluyó debido a que no evaluó los desenlaces de interés del presente dictamen.



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (Yancy Clyde W. et al. 2017)



La guía de la Sociedad Americana de Corazón, del Colegio Americano de Cardiología y de la Sociedad Americana de Falla Cardíaca (ACC/AHA/HFSA por sus siglas en inglés) del 2017 corresponde a una actualización de la guía 2013 *ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure* (Yancy Clyde W. et al. 2013). En esta versión, el enfoque se dio en el uso del modulador del nodo sinusal, ivabradina y de otro medicamento que no forma parte de la presente evaluación¹⁰. La GPC de la ACC/AHA/HFSA realiza

¹⁰ El inhibidor de la angiotensina receptor-neprilisina sacubitrilo/valsartán.



recomendaciones clasificadas según el nivel de evidencia¹¹ y el grado de recomendación¹², con base en la evidencia científica y el consenso del comité de redacción. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización¹³.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el comité de la ACC/AHA/HFSA recomienda el uso de ivabradina para el tratamiento de pacientes con FC-FEr (FE \leq 35 %) sintomáticos (con CF II a III) que están en tratamiento médico óptimo con los medicamentos recomendados en la guía (i. e. TMO), entre los que se incluye a un BB a la DMT y que se encuentren con una frecuencia cardíaca de 70 LPM o más en el reposo con el objetivo de reducir el número de hospitalizaciones por FC. (Nivel de evidencia B-R, fuerza de recomendación IIa).



La recomendación en relación a ivabradina en nuestra población de interés se basó en el ECA de fase III SHIFT (Swedberg et al. 2010) el cual, de acuerdo con lo mencionado por el comité, mostró mejoras en la reducción de hospitalizaciones por FC. Sin embargo, el comité refiere que, de los pacientes incluidos, la representación de aquellos con CF IV fue modesta, un pequeño grupo presentó fibrilación auricular y sólo un 25 % de los pacientes estuvieron con una dosis óptima de BB. En ese sentido, el panel de la GPC de la ACC/AHA/HFSA concluye que, dados los beneficios comprobados de los BB sobre la mortalidad en los pacientes con FC, antes de evaluar la frecuencia cardíaca para agregar ivabradina al tratamiento se debe titular la dosis de los BB, según tolerancia, para llegar a las dosis meta terapéutica.



En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la GPC de la ACC/AHA/HFSA recomienda ivabradina, con un nivel de evidencia de moderada calidad y una fuerza de recomendación moderada. La GPC restringe su uso para los pacientes de la pregunta PICO con una FE \leq 35 %, una frecuencia cardíaca \geq 70 LPM en el reposo y una CF II y III; e indica que ivabradina se podría iniciar luego de asegurar la dosis meta o la DMT de BB. Cabe considerar que estas recomendaciones se basaron sólo en el ECA SHIFT, mientras que no se indicaron las razones por las cuáles no se incluyó el ECA BEATIFUL para el desarrollo de la GPC de la ACC/AHA/HFSA.

¹¹ Nivel A: alta evidencia que proviene de más de un ECA, de un meta-análisis de ECA de alta calidad o ECA corroborados por registros de estudios de alta calidad. Nivel B-R: evidencia de moderada calidad que proviene de uno o más ECA o de meta-análisis de ECA de moderada calidad. Nivel B-NR: evidencia de moderada calidad que proviene de ensayos no aleatorizados o de meta-análisis de dichos ensayos. Nivel C-LD: estudios observacionales o meta-análisis de dichos estudios. Nivel C-EO: consenso de expertos basado en experiencia clínica.

¹² Clase I (fuerte): beneficio \gg riesgo. Clase IIa (moderado): beneficio \gg riesgo. Clase IIb (débil): beneficio \geq riesgo. Clase III no beneficio (moderado): beneficio = riesgo. Clase III dañino (fuerte): riesgo $>$ beneficio.

¹³ <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.0000000000000042>



Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia, para la descripción de la evidencia y de los métodos utilizados para formular las recomendaciones. Además, algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Amgen* y *Servier*, las cuales son las empresas farmacéuticas que comercializan y fabrican ivabradina, respectivamente.

European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.(Ponikowski et al. 2016)



La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC por sus siglas en inglés) del 2016 tuvo el objetivo de proveer recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la FC. La GPC de la ESC realiza recomendaciones clasificadas según el nivel de evidencia¹⁴ y el grado de recomendación¹⁵, con base en la evidencia científica y por consenso del comité de expertos. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización¹⁶.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el comité de la ESC recomienda el uso de ivabradina para el tratamiento de pacientes con FC-FEr (FE \leq 35 %), sintomáticos (con CF II a IV), que se encuentren en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca \geq 70 LPM en el reposo, a pesar del tratamiento con una dosis basada en evidencia¹⁷ o DMT de BB, de IECA o de ARA II, y de mineralocorticoides o bloqueadores del receptor de aldosterona, con el objetivo de reducir el número de hospitalizaciones por FC y de muerte cardiovascular. (Nivel de evidencia B, fuerza de recomendación IIa).




La recomendación en relación a ivabradina en nuestra población de interés se basó en el ECA de fase III SHIFT (Swedberg et al. 2010) el cual, de acuerdo con lo mencionado por el comité, mostró una mejora en el desenlace combinado de mortalidad y hospitalizaciones

¹⁴ Nivel A: la data deriva de múltiples ECA o meta-análisis. Nivel B: data deriva de un solo ECA o estudios no aleatorizados grandes. Nivel C: consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, o registros.


¹⁵ Clase I: la evidencia y/o acuerdo general indican que el tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, y efectivo. Clase II: existe evidencia u opinión divergentes respecto a la utilidad o eficacia de un tratamiento o procedimiento. Clase IIa: el peso de la evidencia o de la opinión es en favor de la utilidad o eficacia. Clase IIb: la utilidad o la eficacia esta mucho menos establecida por la opinión o la evidencia. Clase III la evidencia o el acuerdo general indica que un tratamiento o procedimiento no es útil o efectivo, y que en algunos casos podría ser dañino.

¹⁶ https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/About/Recommendations-Guidelines-Production.pdf


¹⁷ Dosis de BB que fueron evaluadas en los ensayos clínicos pivotaes, también referidos como la dosis meta de BB.



por FC. Asimismo, el comité de la GPC reforzó su recomendación en relación a ivabradina, argumentando que la EMA aprobó su uso en los pacientes con FC-FEr ($FE \leq 35\%$), con ritmo sinusal y que presentan una frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM. Esto luego de solicitar un análisis *post hoc* del ECA SHIFT (Böhm et al. 2013), el cual mostró dichos beneficios (reducción de la mortalidad y hospitalizaciones por FC) en este subgrupo específico de pacientes y no en el subgrupo de pacientes con una frecuencia cardíaca < 75 LPM. Cabe resaltar que, sólo un 26 % de los pacientes del ECA SHIFT estaban sometidos a una dosis meta de BB, lo que difiere con la recomendación de la GPC de la ESC, en la cual los pacientes que se beneficiarían de ivabradina deben haber alcanzado la dosis meta o la DMT de BB.



En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la GPC de la ESC recomienda ivabradina con un nivel de evidencia B y una fuerza de recomendación IIa. La GPC restringe su uso para los pacientes correspondientes a la pregunta PICO con una $FE \leq 35\%$ y una frecuencia cardíaca ≥ 70 LPM en el reposo. Es de notar que el punto de corte de la frecuencia cardíaca establecida por la GPC de la ESC difiere de la indicada por una agencia reguladora europea (la EMA la recomienda en los pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM). Asimismo, que las recomendaciones de la GPC de la ESC se basaron sólo en el ECA SHIFT, mientras que no indicaron las razones por las cuáles no se incluyó el ECA BEATIFUL para su desarrollo.



Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia, para describir las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, de los métodos utilizados para formular las recomendaciones y de la falta de consideración de los efectos secundarios y los riesgos en la salud de las recomendaciones. Además, si bien se menciona que los miembros del comité de la ESC presentaron su declaración de conflicto de intereses, ésta no ha sido publicada en la página web de dicha agencia¹⁸.

¹⁸ <https://www.escardio.org/Guidelines>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 147 Management of chronic heart failure.(SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2016)

La guía SIGN 147 de las Guías de la Red Intercolegiada de Escocia (SIGN por sus siglas en inglés) del 2016 corresponde a una actualización de la guía publicada en el 2007 (SIGN 95). La GPC SIGN 147 brinda recomendaciones acerca del manejo de falla cardíaca crónica, de referencia nacional para Escocia, clasificadas según el nivel de evidencia¹⁹ y el grado de recomendación²⁰, con base en la evidencia científica y el consenso del panel de especialistas. La elaboración y metodología de esta GPC ha sido acreditada por la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*²¹.


Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el comité de la SIGN 147 recomienda ivabradina para los pacientes con diagnóstico de FC-FEr (FE \leq 35 %), con CF II a IV, que han tenido un ingreso hospitalario previo por insuficiencia cardíaca en los 12 meses anteriores, que se han estabilizado con el tratamiento estándar (i. e. TMO) durante al menos cuatro semanas y que presentan una frecuencia cardíaca de ritmo sinusal \geq 75 LPM a pesar de usar la DMT de BB para reducir las muertes y hospitalizaciones por FC. La GPC de la SIGN 147 agrega que se debe buscar asesoramiento especializado antes de iniciar ivabradina. (Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación fuerte).

La recomendación en relación a ivabradina en nuestra población de interés se basó en el ECA de fase III SHIFT (Swedberg et al. 2010) el cual, de acuerdo a la interpretación del comité de la SIGN 147, ivabradina redujo el desenlace combinado de muertes y hospitalizaciones por FC en los pacientes con FC-FEr (FE \leq 35 %), con CF II a IV, que


¹⁹ Nivel 1 ++: Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo. Nivel 1+: Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo. Nivel 1-: Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo. Nivel 2 ++: Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes, o estudios de casos y controles de alta calidad o de cohorte con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación es causal. Nivel 2+: Estudios de casos y controles o cohortes bien realizados con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación es causal. Nivel 2-: Estudios de casos y controles o de cohorte con un alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal. Nivel 3: Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos. Nivel 4: Opinión de expertos.

²⁰ Para recomendaciones "fuertes" sobre intervenciones que deberían "usarse", el grupo de desarrollo de la guía confía en que, para la gran mayoría de las personas, la intervención (o intervenciones) hará más bien que daño. Para recomendaciones "fuertes" en intervenciones que "no deberían" ser utilizadas, el grupo de desarrollo de guías confía en que, para la gran mayoría de las personas, la intervención (o intervenciones) hará más daño que bien. Para las recomendaciones "condicionales" sobre las intervenciones que deben ser "consideradas", el grupo de desarrollo de directrices confía en que la intervención será más beneficiosa que perjudicial para la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, es más probable que la elección de la intervención varíe dependiendo de los valores y preferencias de una persona, por lo que el profesional de la salud debería dedicar más tiempo a evaluar todas las opciones con el paciente. Puntos de buena práctica clínica: Mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía.


²¹ https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf



presentan una frecuencia cardíaca de ritmo sinusal ≥ 70 LPM y que han tenido un ingreso hospitalario previo por FC en los 12 meses anteriores y que se han estabilizado con el tratamiento estándar durante al menos cuatro semanas (24 % en el grupo ivabradina vs. 29% en el grupo placebo). El comité de la SIGN 147 agrega que, si bien no se redujeron las muertes de causa cardiovascular o de cualquier causa con ivabradina, sí hubo una reducción de muertes por FC (3 % con ivabradina vs. 5 % con placebo). Asimismo, los miembros del comité hacen hincapié en que el uso de ivabradina aumenta la bradicardia sintomática y asintomática en comparación con el placebo (5 % vs. 1 % para la sintomática; y 6 % vs. 1 % para la asintomática) así como un riesgo aumentado de fosfenos (3 % vs. 1%).



En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la GPC de la SIGN 147 recomienda ivabradina con un nivel de evidencia de alta y un fuerte grado de recomendación. La GPC restringe su uso para los pacientes correspondientes a la pregunta PICO de interés del presente dictamen con una FE ≤ 35 %, una frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM en el reposo y que hayan tenido un ingreso hospitalario previo por insuficiencia cardíaca en los 12 meses anteriores. Asimismo, dicha GPC indica que ivabradina se podría iniciar luego de asegurar la dosis meta o la DMT de BB, y resalta la alta frecuencia de bradicardia sintomática y asintomática con ivabradina. Es de notar que estas recomendaciones se basaron sólo en el ECA SHIFT, mientras que no se indicaron las razones por las cuáles no se incluyó el ECA BEATIFUL para el desarrollo de la GPC de la SIGN 147.



Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia, para la descripción de la evidencia y de los métodos utilizados para formular las recomendaciones. Además, un miembro del panel que participó en la elaboración de la guía presentó conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Servier*, empresa farmacéutica que fabrica ivabradina.



Canadian Cardiovascular Society (CCS). 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. (Ezekowitz et al. 2017)

Esta GPC sobre el manejo de la FC es elaborada por un panel de expertos de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS por sus siglas en inglés), quienes la desarrollaron de acuerdo a procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.ccs.ca²². Esta GPC utilizó la metodología *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²³ para elaborar las recomendaciones, teniendo en cuenta la calidad²⁴ de la evidencia, así como los grados de recomendación²⁵.

El panel elaborador de la GPC de la CCS recomienda el uso de ivabradina para los pacientes con FC-FEr (FE \leq 40 %), que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con dosis adecuadas de TMO, con una frecuencia cardíaca en reposo $>$ 70 LPM, en ritmo sinusal y una hospitalización previa por FC dentro de los 12 meses para la prevención de muerte cardiovascular y hospitalización por FC (recomendación fuerte; calidad moderada). Adicionalmente, el panel hace hincapié sobre el esfuerzo que se debe poner para alcanzar la dosis meta o la DMT de BB antes del inicio de ivabradina.

Las recomendaciones de la GPC de la CCS en nuestra población de interés se basaron en el ECA BEAUTIFUL y SHIFT. Según el panel, en el ECA BEAUTIFUL, ivabradina no redujo el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por infarto al miocardio o empeoramiento de la FC en pacientes con enfermedad coronaria y FC-FEr (FE $<$ 40 %) y frecuencia cardíaca $>$ 60 LPM. Mientras que, Ivabradina mostró desenlaces favorables respecto al número de eventos fatales y no fatales de infarto al miocardio en el subgrupo de pacientes que presentaban una frecuencia cardíaca \geq 70 LPM. Por otro lado, respecto al ECA SHIFT, el panel de la GPC de la CCS argumentó que ivabradina redujo en un 18 % el desenlace primario compuesto (mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por FC) en pacientes con FC-FEr (FE $<$ 35 %) y frecuencia cardíaca \geq 70 LPM. Sin embargo, el panel indicó que dichos beneficios se observaron en el subgrupo de pacientes que presentaron

²² http://www.ccs.ca/images/Guidelines/Dev_proces/Gui-PS-development-Proc_policies.pdf

²³ www.gradeworkinggroup.org

²⁴ Calidad de la evidencia: Alto: es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto. Moderado: es probable que una mayor investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. Bajo: es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación. Muy bajo: cualquier estimación del efecto es muy incierta.

²⁵ Grado de recomendación: Fuerte: cuando los efectos deseables de una intervención supera claramente los efectos indeseables, o claramente no. Débil: cuando las compensaciones son menos ciertas, ya sea por pruebas de baja calidad o porque la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables están muy equilibrados.



una frecuencia cardíaca > 77 LPM, que ivabradina no redujo la mortalidad por cualquier causa y que se presentó una mayor proporción de discontinuación del tratamiento (21 % vs. 19 %) y de bradicardia (10 % vs. 2 %) en el grupo ivabradina, que en el grupo placebo.

En conclusión, para la población de interés del presente dictamen, la GPC de la CCS recomienda ivabradina basada en evidencia clasificada como de moderada calidad y un fuerte grado de recomendación. La GPC restringe su uso para los pacientes correspondientes a la población de la pregunta PICO con una frecuencia cardíaca > 70 LPM en el reposo y que hayan tenido una anterior hospitalización por FC dentro de los 12 meses. Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia. Asimismo, respecto a la declaración de los conflictos de interés de los miembros del panel elaborador, ésta no ha sido presentada en la página web www.ccs.ca.



Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Minsalud). Guía de práctica clínica Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. (Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social 2016)

La guía de Minsalud 2016 fue elaborada por el Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. La GPC de Minsalud 2016 brinda recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico oportuno y la rehabilitación de la falla cardíaca en adultos, clasificadas según la calidad de la evidencia²⁶ y el grado de recomendación²⁷.



²⁶ **Calidad alta:** confianza alta en que el verdadero efecto se encuentre muy cerca del efecto estimado. Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado (⊕⊕⊕⊕, A). **Calidad moderada:** confianza moderada en la estimación del efecto, ya que es probable que el verdadero efecto está cerca del efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y pueden cambiar los resultados (⊕⊕⊕, B). **Calidad baja:** confianza en la estimación del efecto es limitada, ya que el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y probablemente cambien los resultados (⊕⊕, C). **Calidad muy baja:** confianza muy poca en la estimación del efecto, ya que es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del efecto estimado. Cualquier estimación del efecto es incierta (⊕, D).

²⁷ **Fuerte a favor:** las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO. **Fuerte en contra:** las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO. **Débil a favor:** las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO. **Débil en contra:** las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO



Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el comité de la GPC del Minsalud recomienda ivabradina en pacientes con FC-FEr (FE < 40 %), CF II-IV, con intolerancia a los BB o con frecuencia cardíaca en reposo > 70 LPM a pesar del uso de BB, con el objetivo de disminuir la hospitalización por causa cardiovascular o todas las causas (calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕, recomendación fuerte a favor). El comité agrega que se debe establecer claramente la razón de la intolerancia al BB antes de considerar el inicio de la terapia, o, en todo caso, se debe intentar la titulación del BB y lograr dosis recomendadas o dosis meta, antes de considerar la terapia combinada con ivabradina.

La recomendación en relación a ivabradina en nuestra población de interés se basó en los ECA de fase III SHIFT y BEAUTIFUL. De acuerdo con lo mencionado por el comité de Minsalud 2016, ivabradina mostró en dichos estudios su utilidad en pacientes con falla cardíaca que están en ritmo sinusal y persisten con frecuencia cardíaca >70 LPM, a pesar del uso de BB o que no los toleran. Dado que los panelistas no presentaron argumentos adicionales para formular las recomendaciones, es incierto en qué medida ivabradina brindaría beneficios adicionales al placebo en los desenlaces de hospitalización por causa cardiovascular o todas las causas en la población de la PICO.



En conclusión, para los pacientes correspondientes a la población de la pregunta PICO, la GPC de Minsalud del 2016 recomienda ivabradina con un nivel de evidencia de calidad alta y un fuerte grado de recomendación. La GPC restringe su uso para los pacientes correspondientes a la población de la pregunta PICO con una frecuencia cardíaca > 70 LPM en el reposo. Asimismo, dicha GPC indica que ivabradina se podría iniciar luego de intentar la titulación del BB para lograr las dosis meta recomendadas. Cabe resaltar que la GPC de Minsalud no brinda argumentos que permitan conocer la magnitud del beneficio con ivabradina en la población correspondiente a la pregunta PICO.



Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia y falta de claridad en la descripción de la evidencia. Además, no se presentó la declaración de los conflictos de interés de los miembros del comité elaborador en las páginas web <https://www.colciencias.gov.co> y <https://www.minsalud.gov.co> (última vez visto el 09/09/19).

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium (SMC). Ivabradine (Procoralan).(SMC, Scottish Medicine Consortium 2012)

Esta ETS realizó una evaluación de la eficacia, seguridad, costos y el impacto de ivabradina en el sistema de salud escocés, para el tratamiento de los pacientes con FC-FEr (no hacen referencia al punto de corte de FE), CF II a IV, en pacientes con ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es ≥ 75 LPM, en combinación con terapia estándar que incluye terapia con BB o cuando la terapia con BB está contraindicada o no es tolerada. El panel elaborador de la ETS de la SMC agregó una restricción de uso, la cual limita el uso de ivabradina sólo en pacientes cuya frecuencia cardíaca en reposo se mantenga en ≥ 75 LPM a pesar de la TMO.

El comité evaluador de SMC analizó los resultados del ensayo clínico *pivotal*²⁸ SHIFT, el cual evaluó ivabradina en pacientes con FC-FEr, CF II a IV, con ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca fue ≥ 70 LPM. Los evaluadores indicaron que el estudio SHIFT mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de ivabradina, en el desenlace compuesto de hospitalizaciones por FC y mortalidad cardiovascular, comparado con placebo, en el subgrupo de pacientes con una frecuencia cardíaca de reposo ≥ 75 LPM. Asimismo, mencionaron que en el subgrupo de pacientes que alcanzaron las dosis meta de BB, no se alcanzó ningún beneficio estadísticamente significativo. Además, el comité agregó que, si bien se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, a favor de ivabradina, respecto a la calidad de vida, dicho beneficio no resultó clínicamente relevante. El comité evaluador concluye que los medicamentos de la TMO (i. e. BB, IECA, ARA II y antagonistas de mineralocorticoides) sí han demostrado beneficios consistentes en relación a una mejor supervivencia global, por lo que ivabradina no se debe considerar una alternativa a su uso. Indican que sólo se debería considerar en pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM a pesar de una TMO con BB, o que presenten una contraindicación absoluta o intolerancia a los BB.

En el análisis económico los resultados mostraron que el tratamiento con ivabradina no ponía en riesgo el presupuesto del sistema de salud escocés. Ello luego de evaluar los resultados desenlaces de mortalidad, hospitalizaciones, calidad de vida y CF del ECA SHIFT en un análisis de costo utilidad presentado por la compañía farmacéutica *Servier Laboratories Ltd.* Con los datos generados, los resultados mostraron que el ICER (del inglés *incremental cost-effectiveness ratios*) calculado para ivabradina + terapia estándar vs. solo

²⁸ ECA destinado a ser utilizado como evidencia base para el registro del medicamento ante la FDA.

terapia estándar se encontraba entre £6000 a £7000 por QALY (del inglés *quality-adjusted life year*).

De esta manera, SMC aceptó el uso de ivabradina para el tratamiento de pacientes con FC-FEr, CF II a IV, con ritmo sinusal, y en quienes presentan una frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM a pesar del uso de la TMO que incluye terapia con BB o cuando la terapia con BB está contraindicada o no es tolerada. Dicha aprobación se basó en los resultados de un análisis por subgrupos del ECA *pivotal* SHIFT, sumado al hecho de que, en dicho estudio, los pacientes que recibieron la dosis óptima de BB no presentaron ningún beneficio en los desenlaces evaluados. Cabe agregar que la aprobación de ivabradina no ponía en riesgo el presupuesto económico del sistema de salud escocés. Dichas consideraciones se deben tener en cuenta en la evaluación de ivabradina para un sistema de salud público como EsSalud, dado que las evaluaciones económicas de un país como el de Escocia no son extrapolables a otros contextos como el peruano.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ivabradine. (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017)

La ETS de Canadá fue preparada por el *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC), el cual recomienda que se reembolse ivabradina como parte del tratamiento de pacientes con FC-FEr ($FE \leq 35\%$), con síntomas de la CF II o III, que están en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca en reposo ≥ 77 LPM, para reducir la incidencia de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por empeoramiento de la FC, administrada en combinación con la TMO para la FC crónica. El comité restringió la aprobación de ivabradina para los pacientes que cumplen los siguientes criterios clínicos: (i) pacientes con síntomas CF II a III a pesar de al menos cuatro semanas de tratamiento con una dosis estable de un IECA o un ARA II en combinación con un BB y, si se tolera, un antagonista del receptor de mineralocorticoide; (ii) pacientes con al menos una hospitalización por insuficiencia cardíaca en el último año; (iii) se debe documentar que la frecuencia cardíaca en reposo es ≥ 77 LPM en promedio usando un electrocardiograma en al menos tres visitas separadas o por seguimiento continuo. Dicha recomendación se basó en la evaluación de los resultados del ECA SHIFT y de un análisis de costo utilidad con un modelo fármaco-económico presentado por el fabricante, el cual, según el CDEC, "carecía de flexibilidad y transparencia".

Según el CDEC, en el ECA SHIFT, ivabradina mostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo en el desenlace primario compuesto (mortalidad cardiovascular y hospitalización por empeoramiento de la FC) y en el desenlace secundario mortalidad por todas las causas (17.2% vs. 20,6%, $p = 0,0074$) en el subgrupo pre-



especificado de pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 77 LPM. Asimismo, es de notar que a lo largo del reporte de la CADTH se ha resaltado de negro toda la discusión respecto a los resultados del análisis por subgrupos según las cuatro categorías de uso de la dosis meta de BB ($< 25\%$, $\geq 25\%$ a $< 50\%$, $\geq 50\%$ a $< 100\%$ y $\geq 100\%$), lo que lo torna ilegible e impide conocer dichos hallazgos. Siendo que, en el ECA SHIFT, la eficacia de ivabradina respecto a los desenlaces mencionados disminuyó conforme se aumentaba el uso de la dosis meta de BB. Es decir, en aquellos pacientes que alcanzaron más de la mitad de la dosis meta de BB (subgrupos de pacientes con $\geq 50\%$ a $< 100\%$ y $\geq 100\%$ de uso de la dosis meta de BB) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace primario compuesto entre ivabradina y placebo.



Asimismo, luego de evaluar el análisis económico presentado por el fabricante de ivabradina *Lancora – Servier Canada Inc.*, el comité de la CADTH encontró ciertas limitaciones entre las que se encuentran (i) poca claridad respecto a la generalización de los resultados del ECA SHIFT en la población canadiense; (ii) un incremento injustificado de la utilidad de ivabradina aplicado en el modelo económico; (iii) la inclusión de un menor número de pacientes que requieren una dosis mayor de ivabradina, lo que subestimó su costo; (iv) el hecho que la mayor parte del beneficio clínico asociado con ivabradina se realizó después de 21 meses de tratamiento, lo que planteó cierta incertidumbre con respecto a la probabilidad de los beneficios clínicos previstos; (iv) según el CDEC, el modelo presentado careció de transparencia y flexibilidad, lo que limitó la capacidad del comité para realizar la validación del modelo y variar los parámetros.



Así, a pesar de las limitaciones en el análisis económico indicadas por el comité, la CDEC de la CADTH aprobó el reembolso de ivabradina para la población de pacientes adultos con FC-FEr ($FE \leq 35\%$), con CF II o III, que tienen ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca en reposo ≥ 77 LPM, para reducir la incidencia de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por empeoramiento de la FC, administrada en combinación con terapia estándar de FC. Dado que dicha aprobación se basó en el análisis de los resultados del ECA *pivotal* SHIFT, el cual fue incluido en el MA de Hartmann et al., 2018, éste último será descrito y discutido más adelante.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ivabradine for treating chronic heart failure. (NICE, National Institute for Health Care Excellence 2012)

La ETS de NICE realizó una evaluación de la eficacia, seguridad y el impacto económico del uso de ivabradina en el sistema de salud inglés. El comité que elaboró la ETS de NICE optó por recomendar ivabradina para pacientes con FC crónica, y agregó que su uso podría

considerarse rentable para los recursos del *National Health Service* (NHS). Sin embargo, el comité indicó que la ivabradina debería iniciarse sólo después de asegurar el uso de una TMO con IECA, BB y antagonistas de la aldosterona y después de un período de estabilización de 4 semanas con dichos medicamentos.

Dicha recomendación se realizó luego de la evaluación de los resultados del ECA *pivotal* SHIFT. Según el comité que elaboró la ETS de NICE, los resultados del ECA SHIFT mostraron beneficios en los pacientes con FC-FEr ($FE \leq 35\%$) en comparación con el placebo, respecto a los desenlaces de mortalidad y hospitalización. Además, agregaron que la efectividad del uso de ivabradina junto con dosis mayores de BB es incierta, así como la efectividad de ivabradina en los pacientes con CF IV. Asimismo, reconocieron que el beneficio respecto a la mortalidad se evidenció sólo en el subgrupo de pacientes que presentaron una frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM, aunque dichos beneficios se evidenciaron luego de un análisis *post hoc*.

Durante la evaluación económica, existió una gran incertidumbre en relación a la costo-efectividad de ivabradina en asociación con la terapia estándar, en pacientes que presentaron contraindicación o que eran intolerantes al uso de BB. El comité evaluó el modelo económico presentado por el laboratorio que manufactura ivabradina (*Servier Laboratories*), el cual mostró que los ICER (del inglés *incremental cost-effectiveness ratios*) calculados para dicho medicamento en la mortalidad cardiovascular se encontraba entre £5,600 a £40,600 por QALY (del inglés *quality-adjusted life year*). Es decir, el comité indicó que el beneficio adicional de ivabradina al uso de BB era incierto y que no se evidenciaban ganancias adicionales en la calidad de vida en los cálculos del QALY. Mientras que, el mayor efecto de ivabradina se dio en el desenlace de hospitalizaciones, el cual fue el determinante para mejorar el análisis de costo-efectividad. Así, el comité concluyó que, luego de incluir todos los desenlaces presentados por *Servier Laboratories*, los ICER se encontraron alrededor de £8,500 por QALY, que era la estimación de la efectividad de costo más probable de ivabradina y era plausible de financiamiento por parte del NHS para tratar la FC crónica en la población cubierta por la autorización de comercialización.

En conclusión, el panel del NICE recomendó la financiación de ivabradina para los pacientes con FC que cumplen con los siguientes criterios: (i) FC-FEr ($FE \leq 35\%$) con CF II a IV; (ii) que presentan una frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM en ritmo sinusal; (iii) uso en combinación con la TMO que incluye terapia con BB, IECA y antagonistas de aldosterona o cuando la terapia con BB está contraindicada o no es tolerada. Ello luego de aceptar los resultados de un análisis por subgrupos *post hoc* (pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 LPM vs. < 75 LPM), y luego de incluir los resultados del desenlace de hospitalizaciones, el cual mejoró la incertidumbre de los análisis económicos.

Haute Autorité de Santé (HAS). PROCORALAN. (HAS, Haute Autorité de Santé 2012)

Esta ETS realizó una evaluación de la eficacia y seguridad de ivabradina en el sistema de salud francés, para el tratamiento de los pacientes con FC-FEr, CF II a IV, en pacientes con ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es ≥ 75 LPM, en combinación con la TMO que incluye terapia con BB o cuando la terapia con BB está contraindicada o no es tolerada.

El panel elaborador de la ETS de la HAS analizó los resultados del ECA *pivotal* SHIFT, la cual evaluó ivabradina en pacientes con FC-FEr ($FE \leq 35\%$), CF II a IV, con ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca fue ≥ 70 LPM. Según el panel, el estudio SHIFT mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de ivabradina, comparada con placebo, en el desenlace compuesto de hospitalizaciones por FC y mortalidad cardiovascular. Los miembros del panel agregaron que el beneficio sobre dicho desenlace compuesto se dio sólo en el subgrupo de pacientes con una frecuencia cardíaca de reposo ≥ 77 LPM. Además, indicaron que en un análisis por subgrupos de aquellos pacientes que presentaron una FC ≥ 77 LPM y que adicionalmente usaron BB vs. los que presentaron una FC ≥ 77 LPM y no usaron BB, sólo se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular en aquellos pacientes que presentaron una FC ≥ 77 LPM y que no usaron BB. Los panelistas añadieron que la población de pacientes con CF IV estuvo subrepresentada, por lo que los resultados del ECA SHIFT no son aplicables para este subgrupo. Por otro lado, los panelistas mostraron los resultados de calidad de vida del ECA SHIFT que, si bien mostraron unas mejoras estadísticamente significativas a favor del grupo ivabradina, en comparación con el placebo, dichas diferencias no fueron clínicamente relevantes (mejora de 2 puntos en una escala de 100 de la escala *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Asimismo, mencionaron que los principales eventos adversos que se presentan con ivabradina son la bradicardia y los fenómenos lumínicos visuales como fosfenos y fotopsias.

El comité evaluador concluyó que ivabradina sólo ofrece una mejoría menor a las estrategias terapéuticas ya establecidas (i. e. BB, IECA, ARA II y antagonistas de aldosterona) y sólo en pacientes con FC-FEr estable de CF II a III, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca ≥ 77 LPM a pesar de la TMO y en quienes los BB están contraindicados o poco tolerados. Fuera de este grupo de pacientes, ivabradina no ofrecería ningún beneficio adicional a la terapia estándar. En ese sentido, el comité recomendó el reembolso del 65 % del precio de ivabradina por el *National Health Insurance* (sistema de salud público de Francia).

iii. META-ANÁLISIS

Hartmann et al., (2018). The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis.(Hartmann et al. 2018)

La publicación de Hartmann et al., 2018 corresponde a una revisión sistemática (RS) y meta-análisis (MA) sobre el efecto adicional de ivabradina a la TMO en pacientes con FC-FEr en términos de mortalidad cardiovascular, mortalidad de cualquier causa, hospitalizaciones por FC, frecuencia cardíaca y clase funcional. Los autores incluyeron los ECA que compararon ivabradina con algún grupo control (placebo + TMO), en pacientes con FC-FEr que presenten una FE \leq 40 %. Además, se incluyeron a los estudios que hayan evaluado ivabradina en pacientes adultos con FC que en su mayoría hayan usado BB. Se excluyeron a los ECA que evaluaron ivabradina en pacientes con FC aguda y con fibrilación auricular. Es decir, la población objetivo de esta RS y MA es la misma que población de interés del presente dictamen.

El estudio de Hartmann et al., 2018 siguió las recomendaciones del grupo PRISMA (Moher et al. 2009) para el reporte de RS y MA. La búsqueda bibliográfica fue realizada en las bases de datos de *Embase, Medline, PubMed, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus, SciELO, y LILACS*, desde el comienzo del estudio hasta junio del 2016. Es importante recalcar que luego del 2016 no se han publicado ECAs que hayan evaluado los desenlaces de interés del presente dictamen en la población de la pregunta PICO (ver la sección de **Sinopsis de los resultados de la búsqueda**). Los términos MeSH usados por los autores fueron *heart failure, adrenergic beta-antagonists, benzazepines, heart rate, hospitalization, y death*. Dos autores realizaron la búsqueda y extracción de los datos de manera independiente, los desacuerdos se resolvieron mediante consenso o con la participación de un tercer autor. Los desenlaces de interés del estudio se evaluaron a través de los análisis con modelos de efectos fijos o aleatorios, de acuerdo a los niveles de heterogeneidad, de los riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza (IC) al 95 % generados para cada uno de los estudios incluidos. La heterogeneidad de los estudios se midió a través del estadístico I^2 , y calidad de los estudios se evaluó con el instrumento de riesgo de sesgo de Cochrane²⁹.

Entre las principales limitaciones de la metodología se encuentra que la RS y MA de Hartmann et al., 2018 proporciona un nivel de confianza bajo. Ello luego de considerar que, según los dominios del instrumento AMSTAR 2.(Shea et al. 2017), en dicha RS y MA no se

²⁹ https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf. Página 207.




encuentra una evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (evaluado con el ítem 15 del instrumento AMSTAR 2, correspondiente a un dominio crítico), y una falta de claridad de los motivos de la selección de sólo estudios aleatorizados y controlados en el MA (evaluado con el ítem 3 del instrumento AMSTAR 2, correspondiente a un dominio no crítico).


El estudio de Hartmann et al., 2018 incluyó a dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron los desenlaces de interés del presente dictamen, los ECA BEAUTIFUL y SHIFT. El estudio de Fox et al., 2008 (ECA BEATIFUL) fue un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, que se llevó a cabo en 33 países de América, Europa, Asia y Oceanía, con una mediana de seguimiento de 19 meses. El ECA BEATIFUL incluyó a 10,917 pacientes con una edad media de 65.2 años, con enfermedad arterial coronaria, que presentan FC-FEr ($FE \leq 40\%$) sintomática y estable por al menos tres meses, con una frecuencia cardíaca (≥ 60 LPM) en ritmo sinusal. En el ECA BEAUTIFUL, la TMO dependía de la condición clínica de cada paciente, la cual, en términos generales, estaba conformada por el uso de betabloqueadores (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II (ARA II), y los antagonistas de los mineralocorticoides. Así, los pacientes incluidos en el ECA BEAUTIFUL recibieron los medicamentos de la TMO a dosis estables por al menos un mes, entre los que se encuentran los medicamentos incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Es decir, el 90 % de pacientes del ECA BEAUTIFUL usaban IECA y/o ARA II, el 87 % usaban BB y el 27 % usaban un agente antagonista de mineralocorticoides al momento de la aleatorización. Sin embargo, se desconoce cuántos pacientes alcanzaron la dosis meta de BB o al menos el 50 % de la dosis meta de BB o si los investigadores agotaron todos los medios para alcanzar la DMT de BB al iniciar el estudio, tal como lo indica la pregunta PICO del presente dictamen. El desenlace primario fue el desenlace compuesto por mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio y hospitalización por FC. Los desenlaces secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardíaca, la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por FC, las hospitalizaciones por infarto del miocardio o angina inestable, la revascularización coronaria, la muerte cardiovascular, las hospitalizaciones por infarto al miocardio y las hospitalizaciones por FC.




Mientras tanto, el estudio de Swedberg et al., 2010 (ECA SHIFT) fue un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, que se llevó a cabo en 37 países de América, Europa, Asia y Oceanía, con una mediana de seguimiento de 22.9 meses. El ECA SHIFT incluyó a 6,505 pacientes con una edad media de 60.4 años, con FC-FEr ($FE \leq 35\%$) de causa isquémica (68 %) y no isquémica (32 %), sintomática y estable por al menos cuatro semanas con una frecuencia cardíaca (≥ 70 LPM) en ritmo sinusal, y que presentaron al menos una hospitalización por FC en los últimos 12 meses. En el ECA SHIFT, la TMO



dependía de la condición clínica de cada paciente, la cual, en términos generales, estaba conformada por el uso de BB, IECA, ARA II, y los antagonistas de los mineralocorticoides. Así, los pacientes incluidos en el ECA SHIFT recibieron los medicamentos de la TMO a dosis estables por al menos cuatro semanas, entre los que se encuentran los medicamentos incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Es decir, el 79 % de pacientes usaban IECA, el 14 % usaban ARA II, el 89 % usaban BB, y el 60 % usaban un agente antagonista de mineralocorticoides. Asimismo, sólo el 26 % de los pacientes incluidos recibían la dosis meta de BB y sólo el 56 % alcanzaron al menos el 50 % de la dosis meta de BB. Se desconoce si los investigadores del ECA SHIFT agotaron todos los medios para alcanzar la DMT de BB al iniciar el estudio tal como lo indica la pregunta PICO del presente dictamen. El desenlace primario fue el desenlace compuesto por mortalidad cardiovascular y hospitalización por FC. Los desenlaces secundarios fueron la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por FC en los pacientes que recibieron al menos el 50 % de la dosis meta de BB, la mortalidad por cualquier causa, la muerte cardiovascular, las hospitalizaciones por FC, las hospitalizaciones por cualquier causa, las hospitalizaciones de causa cardiovascular y el desenlace compuesto por la mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por FC u hospitalizaciones por infarto del miocardio no fatal.




Resultados



Se incluyeron en total siete ECA en la revisión sistemática. Sólo dos estudios (Fox et al. 2008; Swedberg et al. 2010) evaluaron los desenlaces principales de mortalidad cardiovascular, mortalidad de cualquier causa y hospitalizaciones por FC, los cuales corresponden a los desenlaces de interés del presente dictamen. En conjunto, 17,422 pacientes con FC-FEr fueron incluidos en la evaluación de estos desenlaces, de los cuales el 89 % y el 87 % de pacientes incluidos en los estudios de Swedberg et al., 2010 y Fox et al., 2008, respectivamente, se encontraban sintomáticos a pesar del uso de BB al momento de la aleatorización. Eso quiere decir, que al menos el 87.8 % de los pacientes del análisis combinado del MA de Hartmann et al., 2018 calza de manera exacta a la población de la pregunta PICO.

Además, mientras que el estudio de Swedberg et al., 2010 (ECA SHIFT) incluyó a los pacientes con FC crónica (68 % de causa isquémica y 32 % de causa no isquémica), con FE \leq 35 % y frecuencia cardíaca \geq 70 LPM, el estudio de Fox et al., 2008 (ECA BEAUTIFUL) incluyó a los pacientes con FC de origen isquémico, con enfermedad arterial coronaria estable, FE \leq 40 % y frecuencia cardíaca \geq 60 LPM.

Asimismo, el estudio de Swedberg et al., 2010 reportó que sólo el 26 % de su población total usaron la dosis meta de BB, mientras que se desconoce el número de pacientes que



usaron la dosis meta de BB del estudio de Fox et al., 2008. En ambos estudios, la intervención fue ivabradina a una dosis de 7.5 mg dos veces al día³⁰ y el comparador fue el placebo. La duración de los estudios fue de 22.9 meses y 19 meses para Swedberg et al., 2010 y Fox et al., 2008, respectivamente.

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos los de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, y hospitalizaciones por FC, evaluados en la población total de los estudios (población analizada mediante el método por intención a tratar o ITT). Además, los autores del MA evaluaron los resultados de los EA serios de manera agrupada en EA cardíacos, renales, respiratorios y neurológicos y los llevaron a cabo en los pacientes de la población ITT.



Mortalidad por cualquier causa

No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (1075/8720, 12.33 % vs. 1099/8702, 12.63 %; RR combinado 0.98, IC 95 % 0.90 – 1.06; I^2 57.8 %; $p = 0.124$) en la población total de los estudios incluidos.

Mortalidad cardiovascular

No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de la mortalidad cardiovascular (918/8720, 10.53 % vs. 926/8702, 10.64 %; RR combinado 0.99, IC 95 % 0.91 – 1.08; I^2 65.8 %; $p = 0.087$) en la población total de los estudios incluidos.



Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC)

No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de las hospitalizaciones por IC (940/8720, 10.78 % vs. 1099/8702, 12.63 %; RR combinado 0.87, IC 95 % 0.68 – 1.12; $I^2 = 89$ %; $p = 0.27$) en la población total de los estudios incluidos.

Eventos adversos serios

Los resultados del MA de Hartmann et al., 2018 indican que ivabradina contaría con un similar perfil de seguridad que el placebo en la población de la pregunta PICO. Ello luego de que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los EA serios totales (2683/8720, 30.77 % vs. 2792/8702, 32.08 %; RR combinado 0.96, IC 95 % 0.91 – 1.01; $I^2 = 21$ %; $p = 0.08$), ni en los EA serios agrupados en cardíacos (1251/8720, 14.35 % vs. 1315/8702, 15.11 %; RR combinado 0.95, IC 95 % 0.89 – 1.02; $I^2 = 0$ %; $p = 0.14$), respiratorios (180/8720, 2.06 % vs. 225/8702, 2.59 %; RR combinado 0.80, IC 95 % 0.64 –

³⁰ Ivabradina fue titulada desde una dosis de 2.5 mg dos veces al día hasta 7.5 mg dos veces al día según tolerancia.

1.00; $I^2 = 23\%$; $p = 0.05$), renales (117/8720, 1.34 % vs. 94/8702, 1.08 %; RR combinado 1.22, IC 95 % 0.95 – 1.63; $I^2 = 0\%$; $p = 0.12$), y neurológicos (335/8720, 3.84 % vs. 399/8702, 4.59 %; RR combinado 0.83, IC 95 % 0.67 – 1.03; $I^2 = 57\%$; $p = 0.10$) en la población total de los estudios incluidos.

Además, en un análisis llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de discontinuación del tratamiento entre ivabradina y placebo (2210/8720, 25.34 % vs. 1461/8702, 16.80 %; RR combinado 1.42, IC 95 % 0.92 – 2.20; $I^2 = 98\%$; $p = 0.12$) en la población total de los estudios incluidos.

Análisis crítico

La revisión sistemática y meta-análisis de Hartmann et al., 2018 tiene como población objetivo a la misma población de interés de la pregunta PICO. Es decir, de los 17,422 pacientes que fueron incluidos en la evaluación de los desenlaces de interés del presente dictamen, todos presentaron FC-FEr (la cual se consideró con una FE $\leq 35\%$ o $\leq 40\%$) sintomática (por lo menos cuatro semanas en el estudio de Swedberg et al., 2010, y por lo menos tres meses en el estudio de Fox et al., 2008 de duración de los síntomas). Dado que la mayoría usaba BB (89 % de pacientes usaban BB en el estudio de Swedberg et al., 2010, y 87 % en el estudio de Fox et al., 2008) al momento de la aleatorización, el estudio de Hartmann et al., 2018 constituye la mejor evidencia disponible para derivar las conclusiones del presente dictamen. Cabe considerar que el MA de Hartmann et al., 2018 fue publicado siguiendo las recomendaciones de PRISMA; y, según la evaluación de la calidad metodológica llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI siguiendo los criterios AMSTAR 2, dicho MA cuenta con un nivel de confianza bajo³¹.

Los resultados del MA de los desenlaces de interés de la pregunta PICO mostraron que ivabradina, en comparación al placebo, no mejoró la mortalidad por cualquier causa (12.33 % vs. 12.63 %; $p = 0.124$), la mortalidad cardiovascular (10.53 % vs. 10.64 %; $p = 0.087$) ni el número de hospitalizaciones por FC (10.78 % vs. 12.63 %; $p = 0.27$) en la población total de los estudios incluidos. En consecuencia, con los datos a la fecha, no es posible establecer que el uso de la TMO e ivabradina ofrezca un beneficio adicional a la TMO y el placebo, en la población de la pregunta PICO.

³¹ Según los dominios del instrumento AMSTAR 2 (Shea et al. 2017), en dicha RS y MA no se encuentra una evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (evaluado con el ítem 15 del instrumento AMSTAR 2, correspondiente a un dominio crítico), y una falta de claridad de los motivos de la selección de sólo estudios aleatorizados y controlados en el MA (evaluado con el ítem 3 del instrumento AMSTAR 2, correspondiente a un dominio no crítico).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IVABRADINA EN PACIENTES ADULTOS CON FALLA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA, QUE PERMANECEN SINTOMÁTICOS A PESAR DEL TRATAMIENTO CON LA TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA, CON UN ENFOQUE SOBRE EL POTENCIAL ROL DE MODIFICADOR DE EFECTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA



En relación a la seguridad, el MA de Hartmann et al., 2018 no ha mostrado diferencias entre ivabradina y placebo, respecto a los EA serios totales ($p = 0.08$); EA serios cardíacos ($p = 0.14$), renales ($p = 0.12$), respiratorios ($p = 0.05$) y neurológicos ($p = 0.10$), así como en la tasa de discontinuación del tratamiento ($p = 0.12$) en la población total de los estudios incluidos. En consecuencia, no existirían diferencias entre ivabradina y el placebo respecto a la seguridad en la población de la pregunta PICO.



En resumen, la evidencia científica actual muestra que ivabradina no se diferenciaría del placebo en términos de eficacia y seguridad, en la población de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT. Específicamente, en el MA llevado a cabo por Hartmann et al., 2018, no se reportaron diferencias respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como son la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por FC y los principales desenlaces de seguridad en una población representativa de la población correspondiente a la pregunta PICO. Por lo tanto, con los datos surgidos de un MA de buena calidad, no se puede evidenciar un beneficio neto con ivabradina, respecto al placebo, en nuestra población de interés que usa la TMO.





V. DISCUSIÓN

COMENTARIOS SOBRE LA EVIDENCIA


El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de ivabradina, en comparación con el placebo, para el tratamiento de los pacientes con FC-FEr, que se encuentran sintomáticos a pesar de la TMO, la cual incluye la DMT de un BB, con un enfoque especial sobre el potencial rol de modificador del efecto de la frecuencia cardíaca. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura que permitió la identificación de cinco GPC, cuatro ETS y un MA, el cual incluyó a dos ECA de fase III (SHIFT y BEAUTIFUL) y que en conjunto aportan información en relación a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

La evidencia primaria respecto al uso de ivabradina en la población de la pregunta PICO proviene de los estudios de Swedberg et al., 2010 (ECA SHIFT) y Fox et al., 2008 (ECA BEAUTIFUL), dos estudios de doble ciego, controlados con placebo, financiados por Servier³², los cuales fueron incluidos en el meta-análisis (MA) llevado a cabo por Hartmann et al., 2018. Dicho MA constituye la mejor evidencia disponible para derivar las conclusiones del presente dictamen, dado que incluyó a las poblaciones de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL que son los pacientes con FC-FEr (la cual se consideró con una FE $\leq 35\%$ o $\leq 40\%$, respectivamente) de origen isquémico y no isquémico, que se encontraban sintomáticos a pesar del uso de la TMO, lo cual constituye una población similar a la población de interés del presente dictamen.


Los resultados del MA de Hartmann et al., 2018 indican que ivabradina, respecto al placebo, no ofrece ventajas en los desenlaces de interés del presente dictamen en la población de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL. Es decir, los resultados del análisis combinado mostraron que la TMO con ivabradina no ofreció beneficios adicionales comparado con la TMO con placebo, respecto a la mortalidad por cualquier causa (12.33 % vs. 12.63 %; $p = 0.124$), la mortalidad cardiovascular (10.53 % vs. 10.64 %; $p = 0.087$) y el número de hospitalizaciones por FC (10.78 % vs. 12.63 %; $p = 0.27$) en los 17,422 pacientes incluidos en el MA de Hartmann et al., 2018. En consecuencia, ivabradina presentaría una eficacia similar al placebo respecto a los desenlaces planteados en la pregunta PICO en la población de interés del presente dictamen.

Respecto a la seguridad, el MA de Hartmann et al., 2018 mostró que ivabradina presentaría el mismo riesgo de presentar EA serios que el placebo en las poblaciones de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL. Esto luego de evidenciar que, en el análisis combinado de ambos ECA, no


³² Laboratorio que manufactura ivabradina.



se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la TMO e ivabradina, en comparación con la TMO y placebo, respecto a los EA serios totales (31 % vs. 32 %, $p = 0.08$), EA serios cardíacos (14 % vs. 15 %, $p = 0.14$), renales (1 % vs. 1 %, $p = 0.12$), respiratorios (2 % vs. 3 %, $p = 0.05$) y neurológicos (4 % vs. 5 %, $p = 0.10$); ni en la tasa de discontinuación del tratamiento (25 % vs. 17 %, $p = 0.12$) en la población total de los ECA incluidos. En consecuencia, ivabradina y el placebo presentarían un similar perfil de seguridad en la población de la pregunta PICO.



Con respecto a las cinco GPC, incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, elaboradas por la ACC/AHA/HFSA de Estados Unidos, la ESC de Europa, la SIGN de Escocia, la CCS de Canadá y Minsalud de Colombia, cabe mencionar que fueron elaboradas antes que la publicación del MA de Hartmann et al., 2018. En general, todas recomiendan a ivabradina para los pacientes con FC-FEr (con FE ≤ 35 % según ACC/AHA/HFSA, ESC, y SIGN; y con FE ≤ 40 % según CCS y Minsalud); que presentan una frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 LPM (según ACC/AHA/HFSA, ESC, CCS, y Minsalud) o ≥ 75 LPM (según SIGN); y que se encuentran sintomáticos (específicamente con CF II y III según la GPC de ACC/AHA/HFSA; y CF II - IV según las GPC de ESC, SIGN y Minsalud) a pesar del uso de la TMO, que incluye la titulación a la DMT de un BB. Todas las GPC mencionadas recomendaron ivabradina en sus respectivas poblaciones con el objetivo de reducir las hospitalizaciones por FC (según todas las GPC), hospitalizaciones de cualquier causa (según la GPC de Minsalud), mortalidad de causa cardiovascular (según las GPC de la ESC y CCS), y mortalidad por FC (según la GPC de la SIGN). Todas las GPC basaron dichas recomendaciones en los ECA SHIFT, mientras que las GPC de la CCS y Minsalud además consideraron los resultados del ECA BEAUTIFUL. En consecuencia, y siendo que hay variabilidad en los criterios de recomendación entre las diferentes GPC, se pasó a evaluar dichos estudios en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen preliminar la cual fue sintetizada por Hartmann et al., 2018.



De forma similar, todas las ETS incluidas, la cuales también fueron elaboradas antes de la publicación del MA de Hartmann et al., 2018, aprobaron el uso de ivabradina para una población restringida, como lo son los pacientes con FC-FEr (FE ≤ 35 % según NICE), sintomáticos (CF II y III para la ETS de HAS y CADTH y CF I-IV para la ETS de SMC) a pesar del uso de la TMO, que incluye el uso de la DMT de BB (todas las ETS) o cuando se presenta intolerancia o contraindicación al uso de BB (según las ETS de HAS y SMC). Todas las ETS resaltaron los beneficios con ivabradina basadas únicamente en los análisis por subgrupos preespecificados presentados en el ECA SHIFT, los cuales mostraron que los beneficios en el desenlace primario compuesto por mortalidad de causa cardiovascular y hospitalizaciones por FC, se dieron en los pacientes con una frecuencia cardiaca ≥ 75 LPM (según las ETS de NICE y SMC) o ≥ 77 LPM (según las ETS de CADTH y HAS). No



obstante, algunas ETS no consideraron los resultados de los análisis por subgrupos del ECA SHIFT que indicaron que aquellos pacientes que usaban BB a dosis meta o a una dosis $\geq 50\%$ de la dosis meta no presentaron ningún beneficio en los desenlaces antes mencionados (ETS de HAS, CADTH, y SMC) a pesar que lo mencionaron en sus respectivos análisis de efectividad. Respecto a ello, cabe resaltar que la ETS de la CADTH eliminó de su publicación todos los resultados del ECA SHIFT relacionados al uso concomitante de BB. Asimismo, la ETS de HAS resaltó que ivabradina no ofrecía una mejor calidad de vida en comparación con el placebo en la población del ECA SHIFT. En vista que la principal fuente para la elaboración de las ETS incluidas en el cuerpo de evidencia del presente dictamen corresponde al ECA SHIFT, y que dicho estudio fue incluido en el análisis combinado llevado a cabo en el MA de Hartmann et al., 2018. En consecuencia, se analizaron los resultados de dicho MA para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



En resumen, se tiene una serie de limitaciones para la aplicación de las recomendaciones de las diversas GPC y ETS en la población de la pregunta PICO, principalmente debido a las restricciones de uso de ivabradina, las cuales son heterogéneas en los diferentes documentos incluidos respecto a las condiciones clínicas de los pacientes que serían beneficiados y respecto a los desenlaces clínicos que se verían favorecidos con su uso. Asimismo, es de notar que las recomendaciones de los panelistas de las GPC y de las ETS incluidas en presente dictamen fueron elaboradas previamente al MA de Hartmann et al. 2018, un estudio que combina los hallazgos de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL, y permite interpretar los resultados con un mayor nivel de evidencia, según la pirámide de Haynes. Por último, los resultados del MA de Hartmann et al., 2018 mostraron que el uso de la TMO e ivabradina, en comparación con el uso de la TMO y placebo, no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones por FC, ni en los principales desenlaces de seguridad entre los grupos de tratamiento. Es decir, la mejor evidencia disponible a la fecha que proviene del MA de Hartmann et al., 2018 indica que ivabradina tendría una eficacia y seguridad similar al placebo en la población de interés del presente dictamen preliminar.





EFFECTO MODIFICADOR DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

Respecto al potencial efecto modificador de la frecuencia cardíaca en los desenlaces de interés del presente dictamen, es importante considerar que no se cuenta, a la fecha, con alguna evidencia empírica adicional a los ECA SHIFT y BEAUTIFUL que sustenten las restricciones de uso de ivabradina según los puntos de corte a los valores de frecuencia cardíaca mayor o menor de 70, 75 o 77 LPM en los pacientes con FC-FEr. Y que dichos puntos de cortes, los cuales hacen que haya inconsistencias en las recomendaciones de los diferentes documentos incluidos, fueron establecidos de manera arbitraria por los autores de los estudios, luego de realizar análisis por subgrupos de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL.



Por un lado, el ECA BEAUTIFUL incluyó a los pacientes con FC-FEr de origen isquémico (e. con enfermedad arterial coronaria) que presentaban una frecuencia cardíaca en ritmo sinusal ≥ 60 LPM, y fueron aleatorizados de manera estratificada, según el uso de BB al inicio del estudio (sí vs. no) y al centro de estudio a donde pertenecían. Los resultados del ECA BEAUTIFUL mostraron que ivabradina y el placebo no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al desenlace primario (desenlace compuesto por mortalidad cardiovascular u hospitalización por infarto de miocardio o FC; 15.4 % vs. 15.3 %, $p = 0.94$) ni en los desenlaces secundarios (e. g. mortalidad por cualquier causa; 10.4 % vs. 10.1 %, $p = 0.55$) en la población total del estudio. Adicionalmente, los autores realizaron un análisis por subgrupos *post hoc* (es decir, preespecificaron el análisis por subgrupos en el transcurso del estudio) que mostraron que en aquellos pacientes que presentaron una frecuencia cardíaca ≥ 70 LPM en el momento de la aleatorización, ivabradina ofrecía un beneficio adicional al placebo sólo respecto a las hospitalizaciones por infarto de miocardio (3.1 % vs. 4.9 %, $p = 0.001$), hospitalizaciones por infarto de miocardio o angina inestable (5.3 % vs. 6.8 %; $p = 0.023$) y en las revascularizaciones coronarias (2.8 % vs. 4.0 %; $p = 0.016$).



Posteriormente se llevó a cabo el ECA SHIFT, el cual incluyó a los pacientes con FC-FEr de origen isquémico y no isquémico, que presentaban una frecuencia cardíaca en ritmo sinusal ≥ 70 LPM y fueron aleatorizados de manera estratificada según el uso de BB al inicio del estudio (sí vs. no). Los resultados del ECA SHIFT mostraron que ivabradina y el placebo presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al desenlace primario (desenlace compuesto por mortalidad cardiovascular u hospitalización por FC; 29 % vs. 24 %, $p < 0.0001$) en la población total del estudio. Al respecto, los autores indicaron que dichos resultados se dieron a costa solo del desenlace de hospitalizaciones por FC, las cuales mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (21 % vs. 16 %; $p < 0.0001$) así como en las hospitalizaciones por cualquier causa (38 %




vs. 42 %; $p = 0.003$). Sin embargo, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad cardiovascular (14 % vs. 15 %; $p = 128$) ni en la mortalidad por cualquier causa (16 % vs. 17 %; $p = 0.092$) en la población total del ECA SHIFT. Así, los autores llevaron a cabo múltiples análisis por subgrupos preespecificados, en los cuales no encontraron diferencias de relevancia en ninguna de ellas (edad [mayor o menor de 65 años], sexo, uso de BB [sí vs. no], causa de FC [isquémica vs. no isquémica], CF [II vs. III o IV], historia de diabetes [sí vs. no], historia de hipertensión [sí vs. no]) sobre el desenlace primario; excepto por el análisis por subgrupos de los pacientes que presentaron una $FC \geq 77$ LPM al momento de la aleatorización ($n = 3357$; 27.4 % vs. 34.2%; valor del p no reportado) vs. una $FC < 77$ LPM al momento de la aleatorización ($n = 3144$; 21.4 % vs. 22.8 %; valor del p no reportado).

En ese sentido, es menester resaltar limitaciones de dichos resultados que amenazan su validez. Se tiene que la evidencia que apoya la restricción de uso de ivabradina para los pacientes con una frecuencia cardíaca $FC \geq 70$ LPM, ≥ 75 LPM, o ≥ 77 LPM, las cuales fueron recogidas en las diversas GPC y ETS incluidas en el presente dictamen e inclusive en la etiqueta de uso aprobada por la EMA, provienen de los resultados de los análisis por subgrupos de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL. Al respecto, llama la atención que, a pesar de que los análisis por subgrupos llevados a cabo en dichos ensayos fueron preespecificados³³, las muestras de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT no fueron aleatorizadas de forma estratificada según la frecuencia cardíaca. Así, es conocido que los resultados de los análisis por subgrupos generan evidencia preliminar o hipótesis, las cuales deben ser comprobadas posteriormente en ECA de fase III. Ello porque, existiría una ruptura de la aleatorización con lo cual no se estaría considerando posibles variables confusoras, y a la vez introducen un potencial riesgo de sesgo de selección, en vista que se desconoce si los subgrupos a comparar presentaron las mismas características basales (e. g. la misma proporción de pacientes con CF II, III, y IV o la misma proporción de pacientes que usaron BB al momento de la aleatorización). En consecuencia, la evidencia que proviene de los análisis por subgrupos de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT genera una incertidumbre sobre el potencial rol que tendría la frecuencia cardíaca como modificador de los desenlaces de la pregunta PICO.

En resumen, no se ha encontrado a la fecha alguna evidencia empírica adicional más allá de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT, que sustente la clasificación de los pacientes con FC-FER en subgrupos según la frecuencia cardíaca, con el fin de valorar los resultados de manera

³³ En vista que no se tiene acceso a los protocolos de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL, se desconoce si los análisis por subgrupos fueron preespecificados antes de la recolección de la data y la evaluación de los desenlaces, o si fueron establecidos luego de realizar múltiples análisis estadísticos para determinar puntos de corte que muestren resultados estadísticamente significativos.



separada sólo para aquellos pacientes con una frecuencia cardíaca mayor de 70 LPM o 77 LPM. De este modo, la única evidencia que sustenta el potencial rol de la frecuencia cardíaca como modificador del efecto sobre los desenlaces planteados en el presente dictamen cuenta con una serie de limitaciones que dificulta sustentar técnicamente un beneficio con ivabradina, respecto al placebo, sólo para un subgrupo de pacientes, dado que se introduce un potencial riesgo de sesgo de selección en dichos análisis. En consecuencia, con la evidencia disponible a la fecha, no se tiene claro el potencial rol de modificador de efecto de la frecuencia cardíaca respecto a los desenlaces de interés con el uso de ivabradina, para la población de la pregunta PICO. En ese sentido, el Equipo Técnico del IETSI considera válido haber evaluado los resultados de la población total de los ECA BEAUTIFUL y SHIFT, los cuales fueron representativos de la población de la pregunta PICO, y que fueron incluidos en su totalidad en el MA de Hartmann et al., 2018 para derivar las conclusiones del presente dictamen, sin considerar las restricciones de la frecuencia cardíaca.



OPINIÓN DE ESPECIALISTA


El Dr. Marcos Pariona opinó que ivabradina es un medicamento que no sustituye de ninguna manera a los BB en el manejo de la FC-FEr. Esto porque, ivabradina no actúa a nivel del sistema simpático, el cual se encuentra desregulado en los pacientes con FC, por lo que no sería plausible biológicamente su uso en reemplazo de los BB en la población de la pregunta PICO. De esta manera, el especialista estuvo de acuerdo en que ivabradina debía ser evaluado como un medicamento complementario a la TMO, que incluye el uso de las DMT de BB, IECA, ARAII o antagonistas de mineralocorticoides, las cuales sí han demostrado reducir la mortalidad en los pacientes con FC-FEr.



COMENTARIOS FINALES DEL IETSI

El MA de Hartmann et al., 2018, que constituye la mejor evidencia disponible a la fecha para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, indica que el uso de ivabradina no ofrecería un beneficio adicional al uso del placebo en los desenlaces clínicos de interés desde la perspectiva del paciente en el tratamiento de los adultos con FC-FEr que persisten sintomáticos a pesar del uso de la TMO, la cual incluye el uso de la DMT de BB. Asimismo, la restricción de uso de ivabradina para aquellos pacientes con una frecuencia cardíaca mayor a 70 LPM o 77 LPM provienen de análisis exploratorios, que contienen un alto riesgo de sesgo y por lo tanto requieren de estudios posteriores *ad hoc* que confirmen dichos hallazgos o hipótesis. Es por ello que con los resultados provenientes de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL no se puede dilucidar si efectivamente la frecuencia

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IVABRADINA EN PACIENTES ADULTOS CON FALLA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA, QUE PERMANECEN SINTOMÁTICOS A PESAR DEL TRATAMIENTO CON LA TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA, CON UN ENFOQUE SOBRE EL POTENCIAL ROL DE MODIFICADOR DE EFECTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA



cardíaca ejerce un potencial rol de modificador de los desenlaces de interés del presente dictamen.

Por lo tanto, no existen argumentos técnicos para favorecer el uso de ivabradina en la población de la pregunta PICO. La evidencia disponible a la fecha, y discutida en el presente dictamen, no ha mostrado que ivabradina sea mejor que el placebo para mejorar los desenlaces planteados en la pregunta PICO para la población de interés del presente dictamen. Además, las recomendaciones de uso de ivabradina, junto con una serie de restricciones, por parte de las diferentes agencias internacionales, fueron realizadas en otros contextos, lo que dificulta su extrapolación a la población de interés del presente dictamen.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad en relación a la eficacia y seguridad del uso de la terapia médica óptima (TMO) con ivabradina comparado con la TMO con placebo en pacientes adultos con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (FC-FER) que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con la TMO que incluye el uso de la dosis máxima tolerada (DMT) de betabloqueadores (BB), con un especial enfoque sobre el potencial rol de la frecuencia cardíaca como modificador del efecto.
- La evidencia principal que responde a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen proviene de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III BEAUTIFUL y SHIFT, los cuales son estudios de doble ciego, controlados con placebo, y financiados por la compañía farmacéutica que produce ivabradina, *Servier*, que evaluaron la eficacia y seguridad de ivabradina comparada con placebo para los pacientes con FC-FER que se encontraban sintomáticos a pesar de la TMO. Dichos ECA fueron incluidos en el meta-análisis (MA) llevado a cabo por Hartmann et al., 2018, cuyos resultados se usaron para derivar las conclusiones del presente dictamen.
- El análisis combinado de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL, llevado a cabo por el MA de Hartmann et al., 2018, mostró que el uso de la TMO e ivabradina, en comparación con el uso de la TMO y placebo, no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por FC; ni en los principales desenlaces de seguridad, tales como eventos adversos (EA) serios totales, la discontinuación del tratamiento y los EA serios cardíacos, respiratorios, neurológicos y renales, entre los grupos de tratamiento, en una población representativa de la población de la PICO.
- Sobre el potencial rol de la frecuencia cardíaca como modificador de los desenlaces de interés del presente dictamen se tiene que la evidencia que sustenta las restricciones de uso de ivabradina en pacientes con FC-FER con frecuencias cardíacas por encima de 70, 75, o 77 LPM provienen únicamente de análisis por subgrupos de los ECA SHIFT y BEAUTIFUL, lo cual introduce un potencial riesgo de sesgo de selección en dichos resultados. Siendo que, no se cuenta a la fecha con evidencia empírica adicional que justifique valorar los resultados de manera separada sólo para aquellos pacientes con una frecuencia cardíaca mayor de 70 LPM, o 77 latidos por minuto (LPM).





- En relación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) y evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) incluidas en el presente dictamen, sobre el uso de ivabradina en la población de la pregunta PICO, se tiene que todas usaron la evidencia proveniente del ECA SHIFT mientras que unas pocas también usaron la evidencia proveniente del ECA BEAUTIFUL, y que fueron elaborados en contextos diferentes al nuestro. Además, dichas GPC y ETS fueron elaboradas antes de la publicación del MA de Hartmann et al., 2018, el cual mostró que ivabradina presentaría una eficacia y seguridad similar al placebo en la población de la pregunta PICO. En consecuencia, se dificulta la extrapolación de dichas recomendaciones para la población de interés del presente dictamen.



- En consecuencia, actualmente se desconoce si la frecuencia cardíaca ejerce un potencial rol de modificador del efecto sobre los desenlaces planteados en la pregunta PICO para la población de interés del presente dictamen. Y la mejor evidencia disponible a la fecha, surgida del MA de Hartmann et al., 2018, indica que ivabradina no ofrecería un beneficio adicional frente al placebo en los desenlaces clínicos de interés planteados en la pregunta PICO, para la población de interés del presente dictamen preliminar. Por lo tanto, no existen argumentos técnicos para recomendar el uso ivabradina en EsSalud.



VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas, en caso de identificar alternativas existentes en el mercado peruano, con adecuada evidencia científica, para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. 2009. «Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica.» 1 de mayo de 2009. http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.

Amosova, E., E. Andrejev, I. Zaderey, U. Rudenko, C. Ceconi, y R. Ferrari. 2011. «Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker versus Uptitration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina.» *Cardiovascular Drugs and Therapy* 25 (6): 531-37. <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6327-3>.

Bhatt, Ankeet S., Adam D. DeVore, Tracy A. DeWald, Karl Swedberg, y Robert J. Mentz. 2017. «Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients: Is There Room for Improvement?» *Journal of the American College of Cardiology* 69 (20): 2542-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.563>.

Böhm, Michael, Jeffrey Borer, Ian Ford, Jose R. Gonzalez-Juanatey, Michel Komajda, Jose Lopez-Sendon, Jan-Christian Reil, Karl Swedberg, y Luigi Tavazzi. 2013. «Heart Rate at Baseline Influences the Effect of Ivabradine on Cardiovascular Outcomes in Chronic Heart Failure: Analysis from the SHIFT Study.» *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 102 (1): 11-22. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0467-8>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. «Ivabradine». 24 de mayo de 2017. <https://www.cadth.ca/ivabradine>.

CIBIS-II Group. 1999. «The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial.» *Lancet (London, England)* 353 (9146): 9-13.

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 2016. «Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D». 1 de enero de 2016. http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_falla_cardiaca/gpc_falla_cardiaca.aspx.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2015. «Ivabradina. Resolución directoral N° 10574-2015/DIGEMID/DAS/ERPF». 29 de mayo de 2015. http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EPFarma/Modificaciones/RD_10574_IVABRADINA.pdf.

Ekman, Inger, Olivier Chassany, Michel Komajda, Michael Bohm, Jeffrey S. Borer, Ian Ford, Luigi Tavazzi, y Karl Swedberg. 2011. «Heart Rate Reduction with Ivabradine and Health Related Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the SHIFT Study.» *European Heart Journal* 32 (19): 2395-2404. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr343>.





EMA, European Medicines Agency. 2018. «Procoralan». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/procoralan>.

Ezekowitz, Justin A., Eileen O'Meara, Michael A. McDonald, Howard Abrams, Michael Chan, Anique Ducharme, Nadia Giannetti, et al. 2017. «2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure». *Canadian Journal of Cardiology* 33 (11): 1342-1433. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.

FDA, Food and Drug Administration. 2015. «Corlanor (ivabradine)». 15 de abril de 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206143Orig1s000TOC.cfm.

Fox, Kim, Ian Ford, P. Gabriel Steg, Michal Tendera, y Roberto Ferrari. 2008. «Ivabradine for Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Systolic Dysfunction (BEAUTIFUL): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.» *Lancet (London, England)* 372 (9641): 807-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8).



Hartmann, Camila, Natasha Ludmila Bosch, Luara de Aragao Miguita, Elise Tierie, Lidia Zytinski, y Cristina Pellegrino Baena. 2018. «The Effect of Ivabradine Therapy on Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *International Journal of Clinical Pharmacy* 40 (6): 1443-53. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0715-8>.

HAS, Haute Autorité de Santé. 2012. «PROCORALAN». Haute Autorité de Santé. 19 de septiembre de 2012. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1319242/en/procoralan.

IETSI-EsSalud. 2018. «Eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y en terapia médica óptima. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.» 1 de mayo de 2018. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_015_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf.



Kannel, W. B., C. Kannel, R. S. Paffenbarger, y L. A. Cupples. 1987. «Heart Rate and Cardiovascular Mortality: The Framingham Study». *American Heart Journal* 113 (6): 1489-94. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90666-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90666-1).

Komajda, Michel. 2015. «Heart Rate in Chronic Heart Failure: An Overlooked Risk Factor». *European Heart Journal* 36 (11): 648-49. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu440>.

Mansour, Sherief, Amr Youssef, Mona Rayan, y M. Ayman Saleh. 2011. «Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure». *The Egyptian Heart Journal* 63 (2): 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2011.09.001>.

Moher, David, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, y PRISMA Group. 2009. «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA

Statement». *Journal of Clinical Epidemiology* 62 (10): 1006-12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>.

NICE, National Institute for Health Care Excellence. 2012. «Ivabradine for Treating Chronic Heart Failure». 28 de noviembre de 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta267>.

Ordu, Serkan, Bekir Serhat Yildiz, Yusuf Izzettin Alihanoglu, Aybars Ozsoy, Mehmet Tosun, Harun Evrengul, Havane Asuman Kaftan, y Hakan Ozhan. 2015. «Effects of Ivabradine Therapy on Heart Failure Biomarkers.» *Cardiology Journal* 22 (5): 501-9. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0012>.

Packer, M., A. J. Coats, M. B. Fowler, H. A. Katus, H. Krum, P. Mohacsi, J. L. Rouleau, et al. 2001. «Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure». *The New England Journal of Medicine* 344 (22): 1651-58. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>.

Patel, Peysh A., Noman Ali, Ashwin Roy, Stuart Pinder, Richard M. Cubbon, Mark T. Kearney, y Klaus K. Witte. 2018. «Effects of Ivabradine on Hemodynamic and Functional Parameters in Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of General Internal Medicine* 33 (9): 1561-70. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4578-4>.

Ponikowski, Piotr, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Volkmar Falk, et al. 2016. «2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC». *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

Sarullo, Filippo M., Giovanni Fazio, Danilo Puccio, Sergio Fasullo, Salvatore Paterna, Salvatore Novo, y Pietro Di Pasquale. 2010. «Impact of «off-Label» Use of Ivabradine on Exercise Capacity, Gas Exchange, Functional Class, Quality of Life, and Neurohormonal Modulation in Patients with Ischemic Chronic Heart Failure». *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 15 (4): 349-55. <https://doi.org/10.1177/1074248410370326>.

Shea, Beverley J., Barnaby C. Reeves, George Wells, Micere Thuku, Candyce Hamel, Julian Moran, David Moher, et al. 2017. «AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2016. «SIGN 147 Management of chronic heart failure». 1 de marzo de 2016. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.

SMC, Scottish Medicine Consortium. 2012. «Ivabradine (Procoralan)». Scottish Medicine Consortium. 8 de octubre de 2012. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivabradine-procoralan-fullsubmission-80512/>.



Swedberg, Karl, Michel Komajda, Michael Böhm, Jeffrey S. Borer, Ian Ford, Ariane Dubost-Brama, Guy Lerebours, Luigi Tavazzi, y SHIFT Investigators. 2010. «Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study». *Lancet (London, England)* 376 (9744): 875-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1).

Tsutsui, Hiroyuki, Shinichi Momomura, Akira Yamashina, Hisao Ogawa, Hiroaki Shimokawa, Yasuki Kihara, Yoshihiko Saito, et al. 2016. «Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study». *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 80 (3): 668-76. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1112>.

Vazir, A., B. Claggett, P. Jhund, Davide Castagno, H. Skali, S. Yusuf, K. Swedberg, et al. 2015. «Prognostic Importance of Temporal Changes in Resting Heart Rate in Heart Failure Patients: An Analysis of the CHARM Program.» 36 (11): 669-75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu401>.

Verdú Rotellar, José M., Alberto Barroso, María J. Bernáldez, Marcel Domínguez, Magda Pie, Francisca Sancho, Montserrat Simó, y Mar Domingo. 2009. «Beta-Blocker Treatment of Stable Heart Failure in Primary Care». *Revista Española de Cardiología* 62 (10): 1141-48. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)73329-8](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)73329-8).

Volterrani, Maurizio, Gennaro Cice, Giuseppe Caminiti, Cristiana Vitale, Salvatore D'Isa, Pasquale Perrone Filardi, Flavio Acquistapace, Giuseppe Marazzi, Massimo Fini, y Giuseppe M. C. Rosano. 2011. «Effect of Carvedilol, Ivabradine or Their Combination on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure (the CARVIVA HF Trial)». *International Journal of Cardiology* 151 (2): 218-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.098>.



Yancy Clyde W., Jessup Mariell, Bozkurt Biykem, Butler Javed, Casey Donald E., Colvin Monica M., Drazner Mark H., et al. 2017. «2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America». *Circulation* 136 (6): e137-61. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>.

Yancy Clyde W., Jessup Mariell, Bozkurt Biykem, Butler Javed, Casey Donald E., Drazner Mark H., Fonarow Gregg C., et al. 2013. «2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure». *Circulation* 128 (16): e240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 09 de julio del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	Search ("Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR "Reduced ejection fraction"[tiab] OR "Cardiac Failure*"[tiab] OR "Congestive Heart Failure"[tiab] OR "Heart Failure Left-Sided"[tiab] OR "systolic dysfunction"[tiab])	60785
	#2	Search ("Ivabradine"[Mesh] OR "S16257"[tiab] OR "Corlanor"[tiab] OR "procoralan"[tiab])	897
	#3	Search ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (random*[Title/Abstract] AND control*[Title/Abstract] AND trial*[Title/Abstract])))	639049
	#4	Search systematic [sb]	134147
	#5	Search "guideline*"[tiab]	51040
	#6	#3 OR #4 OR #5	777638
	#7	#1 AND #2 AND #6	50

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 09 de julio del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	("systolic heart failure" OR "reduced ejection fraction" OR "systolic dysfunction"):ti,ab,kw	1466
	#2	("ivabradine" OR "corlanor" OR "procoralan"):ti,ab,kw	545
	#3	("clinical trial"):ti,ab,kw	351365
	#4	#1 AND #2 AND #3	37

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IVABRADINA EN PACIENTES ADULTOS CON FALLA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA, QUE
 PERMANECEN SINTOMÁTICOS A PESAR DEL TRATAMIENTO CON LA TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA, CON UN ENFOQUE SOBRE EL POTENCIAL
 ROL DE MODIFICADOR DE EFECTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA



Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 09 de julio del 2019.	Resultados
Estrategia	(tw:(ivabradine OR corlanor OR procoralan)) AND (tw:(systolic heart failure OR reduced ejection fraction OR #1 systolic dysfunction))	1

