

Contribuições da Consulta Pública da ivabradina para tratamento da angina estável - CONITEC - 2013

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
17/03/2013	Sociedade médica	<p>A Ivabradina representa um grande avanço na terapêutica cardiovascular. Esta droga reduz a frequência cardíaca sem os problemas causados pelos beta-bloqueadores, que não podem ser usados em diversas situações como bloqueios cardíacos, doenças pulmonares crônicas, arritmias decorrentes de bradicardia. A ivabradina preserva a vasodilatação coronária (Simon L, Pharmacol Exf Ther 1995;275:659-666), maximiza o fluxo coronariano (Colin P, Am J Physiol Heart 2003, 284:H676-H682), eleva a capacidade de exercícios (Tardif JC, Drugs Today, 2008; 44:171-181). Também é eficaz junto aos beta-bloqueadores nos pacientes com doença arterial coronária (Tardif, ESC Abstracts 2008). Existem 2 grandes estudos com esta droga: O primeiro é o Beautiful, para portadores de doença coronariana. este estudo foi realizado em 781 hospitais de 33 países, de 4 continentes. O objetivo era avaliar se a ivabradina previnha eventos cardiovasculares em pacientes com DAC e disfunção de ventrículo esquerdo. O resultado foi muito bom, mostrando redução de 46% nos eventos de infarto do miocárdio (p=0,0066). Também reduziu o número de Revascularização miocárdica em 30% (p=0,016). Em relação à angina reduziu 22% (p=0,023). O outro grande estudo foi o Shift, em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II a IV, fração e ejeção menor de 35% e internação hospitalar por IC nos últimos 12 meses. Os resultados foram muito bons, com redução de morte cardiovascular e hospitalização por IC em 18% (p<0,0001), hospitalização por IC em 26% (p<0,0001) e morte por IC em 26% (p=0,014). Para finalizar gostaria de afirmar que este medicamento é muito útil usado isoladamente nos pacientes que não podem usar beta-bloqueadores, mas que somam e também são muito úteis nos pacientes que podem usar beta-bloqueadores. Jorge Ilha Guimarães Presidente Passado da Sociedade Brasileira de Cardiologia</p>	-
21/03/2013	Instituição de ensino	<p>"Gostaria de contribuir com a discussão acerca da consulta pública da Ivabradina. Já tive a oportunidade de confirmar, na instituição em que trabalho e também na prática, os benefícios da inclusão da Ivabradina no tratamento medicamentoso da angina estável. Os casos de pacientes com angina estável, frequência cardíaca de repouso > 70bpm e que não conseguem fazer uso de beta-bloqueadores são uma realidade na prática cardiológica. Isto porque esse grupo de pacientes não consegue, por sua intolerância, receber uma dose apropriada de beta-bloqueador e assim não ficam completamente protegidos. Ou seja, me parece que para esses pacientes a Ivabradina será uma opção medicamentosa que vai reduzir os sintomas e aumentar a proteção cardiovascular de forma segura e bem tolerada. Isso sem falar na possibilidade, cada vez mais concreta, de haver uma melhor evolução clínica da angina estável, reduzindo a necessidade de se realizar angioplastias e cirurgias"</p>	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
25/03/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>“Com relação à consulta pública em referência, manifesto-me positivamente pela inclusão da Ivabradina na relação de medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde. Essa posição tem como base tanto minha prática clínica como a experiência com a Ivabradina na instituição em que trabalho. Já tive a oportunidade de confirmar, na prática clínica, os dados de benefícios clínicos que advém dos grandes estudos clínicos que dão suporte à inclusão da Ivabradina no arsenal terapêutico dos pacientes com angina estável. Sim, na minha experiência existe um grupo de pacientes com angina estável, frequência cardíaca de repouso > 70bpm e intolerantes ao uso de beta-bloqueadores que necessita receber a Ivabradina. Isto porque esse grupo de pacientes não consegue, por sua intolerância, receber uma dose de beta-bloqueador maior do que 50% da dose recomendada e assim ficam expostos a ocorrência de eventos cardiovasculares. Isso sem falar nos pacientes contra-indicados, que não podem fazer uso de qualquer dose de beta-bloqueadores, e necessitam de uma opção medicamentosa eficaz, com controle dos sintomas e redução do risco cardiovascular, e segura como a Ivabradina. Por fim, ressalto que esses pacientes, ao receberem a associação da Ivabradina à terapia em uso, também experimentaram uma melhor evolução e estabilização clínicas da angina estável, sendo inclusive, por vezes, evitados procedimentos invasivos (angioplastia e cirurgia) e reduzidas tanto as internações como as consultas de emergência”. No caso da minha Instituição, o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, temos um crescente número de pacientes vindos de vários locais do Brasil, com angina refratária, já submetidos a um ou mais procedimentos, e que tem angina limitante e necessitam de associações de medicamentos para melhorar sua qualidade de vida e dentre esses, há também um percentual de pacientes que se beneficiariam certamente da ivabradina.</p>	<p>Clique aqui</p>
25/03/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>Sou favorável à consulta pública da Ivabradina, pois a presença da Ivabradina na prescrição para o tratamento de pacientes portadores de angina estável, frequência cardíaca de repouso > 70bpm e intolerantes ao uso de beta-bloqueadores garante uma opção medicamentosa bem estabelecida na literatura internacional, inclusive sendo recomendada por diretrizes de alto nível, oferecendo aos pacientes uma maior redução das crises anginosas, da necessidade de revascularizações por angioplastia ou cirurgia, menor risco de IAM e menor risco de hospitalizações. Já pude, inclusive, observar tais informações na prática cardiológica de minha instituição. Já tenho larga experiência com esta nova droga que veio contribuir de forma importante não somente no controle da frequência cardíaca mas também na redução das crises anginosas, maior tolerância aos exercícios físicos além de ser uma excelente opção para aqueles pacientes que tenham problemas com o uso do betabloqueador, como doença pulmonar obstrutiva crônica, claudicação de membros inferiores de origem obstrutiva, impotência sexual e astenia. Fato relevante é o diminuto número de efeitos colaterais provocados e fato positivo é a sensível melhora da qualidade de vida e auto estima dos pacientes.</p>	<p>Clique aqui</p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
25/03/2013	Empresa	<p>1 Dados clínicos</p> <p>1.1 População alvo</p> <p>A crônica identificada no parecer da CONITEC a respeito da população alvo para incorporação da ivabradina destaca que: a presente proposta é para pacientes com angina estável e contraindicação ou intolerância a betabloqueadores. No entanto, intolerância a betabloqueadores não foi adequadamente caracterizada nos critérios de elegibilidade na maioria dos estudos. Ao contrário, em alguns estudos, os betabloqueadores foram empregados em associação à ivabradina.</p> <p>□ Sobre este tópico vale ressaltar que: O objetivo da proposta foi a incorporação do medicamento para uma subpopulação de pacientes que não estão bem controlados e têm maior potencial de se beneficiarem com o uso da ivabradina, mesmo não refletindo de forma idêntica os critérios de inclusão dos estudos clínicos considerados.</p> <p>• A solicitação de caracterização de pacientes proposta vai ao encontro do que foi comprovado nos estudos clínicos, e também está de acordo com a realidade dos diversos centros cardiológicos públicos. E essa caracterização mostra que os pacientes com angina estável ainda mantêm uma FC de repouso acima de 70 bpm por serem intolerantes ou por possuírem alguma contraindicação clínica ao uso de betabloqueadores.</p> <p>• A presença de disfunção ventricular esquerda entre os pacientes avaliados no estudo BEAUTIFUL/análise post hoc não os torna portadores de insuficiência cardíaca. A disfunção ventricular esquerda é uma consequência da presença de isquemia miocárdica, cuja manifestação sintomatológica é a angina estável, que pode estar limitada a um déficit de relaxamento cardíaco ou a alterações segmentares da contratilidade sem haver, necessariamente, a presença de todos os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, essa sim, uma síndrome clínica complexa que requer terapêutica apropriada. De fato, todos os pacientes que tem angina estável tem, em graus variáveis, disfunção ventricular esquerda. Mas a disfunção ventricular esquerda não é obrigatoriamente acompanhada de insuficiência cardíaca.</p> <p>• Cabe também ressaltar que o conceito de angina limitante é subjetivo, estando este grau de limitação condicionado a uma extensa série de fatores individuais (por exemplo, nível de treinamento prático), clínicos (por exemplo, pressão arterial no momento do exercício) e mesmo ambientais (por exemplo, temperatura e umidade ambientes). Por isso que, como consagrado na literatura médica, refere-se como angina estável.</p> <p>• Nos pacientes com angina estável que tenham contraindicação clínica formal ao uso de qualquer dose de qualquer tipo de betabloqueador, a ivabradina já é uma alternativa terapêutica estabelecida na literatura internacional, constando inclusive, essa indicação oficial na bula brasileira.</p> <p>• Já a intolerância aos betabloqueadores constitui um cenário clínico frequente na prática clínica diária. Essa intolerância pode ser manifestada através dos efeitos adversos dos betabloqueadores, tais como: fadiga, depressão, disfunção erétil e alterações no perfil metabólico em exames laboratoriais.</p> <p>• Evidenciar tal intolerância engloba critérios inicialmente subjetivos que se baseiam no fato concreto de que o objetivo terapêutico proposto com os betabloqueadores não foi alcançado e faz-se necessário o ajuste, para mais, da dose. O simples fato de o paciente não tolerar esse aumento, seja por ocorrência de efeitos adversos seja por alterações hemodinâmicas indesejadas (por exemplo, redução da pressão arterial ou redução da contratilidade cardíaca), todos parâmetros de avaliação objetiva, já basta para caracterizá-lo com 'intolerante', que não é a mesma coisa que 'contraindicado', permitindo uma caracterização parametrizada.</p> <p>• Pacientes intolerantes não necessariamente descontinuem</p>	<p>Clique aqui</p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>completamente o uso de betabloqueadores e tendem a receber doses sub-ótimas deste medicamento. A análise de subgrupo do estudo BEAUTIFUL1 previamente especificada mostrou que as taxas de uso de medicação cardiovascular na subpopulação com angina limitante era alta, sobretudo o uso de medicação antitrombótica (92%) e de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA; 92%) ou de bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA; 87%). O uso de betabloqueadores também se mostrou alto (90%), embora nem todos os pacientes tenham atingido a dose alvo pretendida. A porcentagem de pacientes recebendo pelo menos 50% da dose alvo dos cinco betabloqueadores mais comumente utilizados foi a seguinte: (a) 48% (121/254) de pacientes recebendo carvedilol (dose alvo de 50 mg/dia); (b) 33% (58/175) de pacientes recebendo succinato de metoprolol (dose alvo de 200 mg/dia); (c) 66% (200/301) de pacientes recebendo bisoprolol (dose alvo de 10 mg/dia); (d) 79% (26/33) de pacientes recebendo nebivolol (dose alvo de 10 mg/dia) e (e) 36% (157/438) de pacientes recebendo tartarato de metoprolol (dose alvo de 150 mg/dia). Estes percentuais levam a uma média ponderada de 46,8% dos pacientes recebendo pelo menos 50% da dose alvo e 53,2% dos pacientes recebendo menos de 50% da dose alvo. As razões alegadas para o uso de uma dose de betabloqueador menor do que a recomendada foram bradicardia (17% no grupo ivabradina; 13% no grupo placebo); fadiga (20% no grupo ivabradina e 21% no grupo placebo); hipotensão (23% no grupo ivabradina; 20% no grupo placebo); descompensação cardíaca (7% no grupo ivabradina; 6% no grupo placebo); tonteira e vertigem (6% no grupo ivabradina; 6% no grupo placebo) e disfunção sexual (7% no grupo ivabradina; 4% no grupo placebo). Observa-se, dessa maneira, que boa parte dos pacientes da análise de subgrupo do estudo BEAUTIFUL recebeu menos do que 50% da dose recomendada de betabloqueador1. Além disso, o fato de que quando um paciente vem em uso de um betabloqueador, mas os critérios de controle antianginoso da angina estável (controle sintomático e melhora dos índices do teste ergométrico) não foram atingidos, existe a alternativa da associação da ivabradina, conforme disponível na literatura internacional (outros estudos incluindo a associação com betabloqueadores não foram apresentados por não possuem relação com a pergunta inicial da busca “ proposta de incorporação”). O fato do estudo BEAUTIFUL/análise post hoc1 ter considerado pacientes que além de frequência cardíaca acima de 70bpm com disfunção ventricular esquerda e angina limitante na admissão não pode ser considerado como restritivo da indicação solicitada. Isto porque, nos demais estudos apresentados e também em vários outros disponíveis para consulta na literatura, o grupo de pacientes avaliado incluiu vários outros perfis de paciente com angina estável (outros estudos incluindo a associação com betabloqueadores não foram apresentados por não possuem relação com a pergunta inicial da busca “ proposta de incorporação”). Como forma de definir mais objetivamente a população alvo, propõe-se como definição de intolerantes a betabloqueadores aqueles pacientes com angina estável que recebem menos de 50% da dose recomendada de betabloqueadores e, ainda assim, mantêm a frequência cardíaca acima de 70 bpm1. Os livros texto de Cardiologia e diversas publicações disponíveis na literatura reconhecem que a frequência cardíaca de repouso é um importante marcador de risco, havendo relação direta entre frequência cardíaca acima de 70bpm e maior incidência de isquemia cardíaca .1.2 Tratamentos alternativos A citação de que a comparação com `não-tratamento` restringe a validade da avaliação dos grupos de pacientes que foram alocados para receber ivabradina nos diversos estudos clínicos</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>já realizados carece de suporte clínico do ponto de vista terapêutico da angina estável. Isto porque os pacientes do grupo-controle não estavam desassistidos ou foi-lhes reduzido qualquer aporte terapêutico¹. Os pacientes alocados como controle nos estudos foram selecionados já em uso, e assim permaneceram de toda a terapia anti-isquêmica recomendada até o término. Ou seja, a comparação com grupo ivabradina é válida, pois foi única e exclusivamente a associação da ivabradina que trouxe todos os benefícios já demonstrados no que se relaciona à melhora sintomática e redução do risco cardiovascular dos pacientes com angina estável. No que tange aos bloqueadores de canal de cálcio devemos fazer uma breve análise da literatura médica disponível acerca desses agentes. O estudo ACTION, assim como outros estudos clínicos já realizados com bloqueadores de canal de cálcio não foram capazes de comprovar justamente os benefícios que a ivabradina comprovou. Nos pacientes com angina estável a associação de betabloqueadores com bloqueadores de canal de cálcio em pacientes intolerantes, ou o uso isolado de bloqueadores de canal de cálcio em pacientes com angina estável que tenham contraindicação aos betabloqueadores, foi capaz de controlar as crises de angina, mas não foi capaz, ao contrário da ivabradina, conforme provas clínicas já demonstradas, de reduzir o risco cardiovascular, aqui representados por redução do risco de IAM fatal e não-fatal e risco de angina instável.^{1.3} Segurança Na análise de subgrupo do estudo BEAUTIFUL, a taxa de eventos adversos graves foi de 18% no grupo da ivabradina versus 19% no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos¹. Os efeitos cardíacos emergentes (bradicardia e extrasístoles) foram mais comuns no grupo tratado com ivabradina nos primeiros 3 meses de avaliação do estudo. Porém a incidência desses mesmos efeitos cardíacos emergentes foi menor a partir do 6º mês de acompanhamento do estudo, demonstrando que os pacientes alocados no grupo ivabradina, com o decorrer do tempo se adaptam à terapia com ivabradina e referem menos efeitos adversos. Inclusive, dentro do arsenal terapêutico da angina estável, isso é frequente e ocorre de maneira rotineira com outras medicações, como por exemplo as estatinas (queixa de mialgia) e antagonistas dos canais de cálcio (constipação). Em relação aos efeitos visuais, eles foram mais prevalentes no grupo ivabradina devido ao mecanismo de ação. Porém, esses efeitos são transitórios, com a maior parte dos pacientes se adaptando a eles, não deixando nenhuma lesão retiniana. No estudo ASSOCIATE foi observada uma incidência de 1,1% de eventos adversos graves no grupo da ivabradina versus 0,7% no grupo placebo, sem definição de significância estatística. As evidências apontam, portanto, para incidências com diferenças não estatisticamente significativas entre os grupos, ou com diferenças absolutas bastante baixas.^{1.4} Impacto no número de ataques de angina e consumo de nitratos Além da avaliação clínica diária, deve-se também considerar o impacto sobre o prognóstico, (cujos principais itens são risco de IAM e mortalidade cardiovascular) durante o tratamento medicamentoso dos pacientes com angina estável. Seguindo esse critério, durante a realização do teste ergométrico, as variáveis: tempo para depressão do segmento ST, tempo para início da angina e tempo de duração total do exercício, têm relação direta (positiva) com o risco cardiovascular e a melhora do prognóstico. Como esses critérios foram favoráveis à ivabradina nos estudos, podemos considerar que eles se sobrepõem aos critérios de número de ataques de angina e consumo de nitratos de curta duração.² Análise de custo-efetividade Foi submetida para apreciação pela CONITEC uma análise de custo-efetividade avaliando o uso da</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>ivabradina (Procoralan®) em comparação ao não tratamento para pacientes com angina estável. O estudo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. As seguintes críticas foram levantadas pelo documento da consulta pública em relação à análise de custo-efetividade desenvolvida: Para o objetivo proposto e população alvo, ressalta-se novamente que deveria se caracterizar a amostra do modelo como: pacientes com disfunção ventricular esquerda, angina limitante na admissão e estar usando tratamento ideal pleno para insuficiência cardíaca. Faltam evidências da característica de intolerância a betabloqueadores. Como comparador, poderia ter sido empregado outro padrão vigente de tratamento (bloqueadores de canal de cálcio ou associação medicamentosa). Comparação com não tratamento restringe o espectro do modelo. Os desfechos de saúde considerados no modelo da proponente foram: anos de vida salvos, hospitalizações por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) evitadas; hospitalizações por Insuficiência Cardíaca (IC) evitadas; revascularizações do miocárdio evitadas. No entanto, no estudo apresentado como referência (BEAUTIFUL), ivabradina não demonstrou redução de mortalidade nem de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Em análise post hoc do subgrupo acima referenciado, ivabradina demonstrou somente redução de hospitalizações por IAM e revascularização coronariana. Dessa forma, os desfechos apresentados no modelo não podem ser considerados ideais, tendo em vista as evidências científicas disponíveis na literatura. A análise subsequente do modelo torna-se limitada. Não há referência de como foi estimado o uso dos recursos no modelo. Não foram considerados os eventos adversos da ivabradina. Não há referência de como a estimativa de intolerância aos betabloqueadores foi calculada. Cada um dos pontos acima descritos será abordado separadamente e resultados da análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário atualizados serão descritos ao final do documento.</p> <p>2.1 População alvo Como descrito na seção 1, a população considerada alvo para avaliação econômica reflete um subgrupo de pacientes da sub-análise post hoc do estudo BEAUTIFUL. A subpopulação específica considerada foi a de pacientes com angina estável e frequência cardíaca acima de 70 bpm que não recebiam betabloqueadores (11% dos pacientes incluídos na sub-análise post hoc do estudo BEAUTIFUL) ou que recebiam menos de 50% da dose recomendada de betabloqueador (53,2% dos pacientes tratados com betabloqueadores). Considerou-se que os resultados clínicos observados na análise post-hoc do estudo BEAUTIFUL seriam aplicáveis para este subgrupo de pacientes.</p> <p>2.2 Comparadores da análise Como ressaltado na seção 1, os pacientes do estudo BEAUTIFUL continuavam recebendo tratamento concomitante com outros medicamentos, incluindo: aspirina, estatina, inibidor da ECA, betabloqueadores (em dose igual ou abaixo da recomendada), nitratos, diuréticos e agentes antiandrogênicos. De forma a avaliar o impacto da inclusão do custo destes medicamentos na avaliação econômica, foi gerado um cenário adicional no qual estes custos são contemplados.</p> <p>2.3 Desfechos de saúde considerados A redução do risco demonstrada no estudo BEAUTIFUL/análise post hoc nos desfechos secundários deve sim ser considerada como relevante do ponto de vista de evolução clínica dos pacientes com angina estável. Isto porque trata-se de um grupo de pacientes cujo risco para ocorrência de eventos cardíacos maiores (MACE) é menor quando comparado com pacientes com angina instável, por exemplo. Assim sendo, uma medicação como a ivabradina que consegue reduzir de forma significativa o risco de hospitalização por IAM é fatal e</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>não fatal, hospitalizado por IAM ou angina instável e revascularizado coronariana, vai garantir do ponto de vista da prática clínica, benefícios adicionais e superiores para os pacientes com angina estável. Em avaliação econômica como a que foi desenvolvida para o presente estudo, é comum a adoção no caso base da análise de valores máximos observados no estudo mesmo sem significância estatística e o impacto das variáveis destes de acordo com seus respectivos intervalos de confiança são testados na análise de sensibilidade probabilística de forma a apresentar a probabilidade de que o medicamento avaliado seja custo-efetivo mesmo diante das incertezas sobre os desfechos. Os desfechos cujas diferenças foram estatisticamente significativas na sub-análise do estudo BEAUTIFUL também foram incluídos na avaliação econômica e as respectivas razões de custo-efetividade incremental por evento evitado foram calculadas. Como forma de avaliar o impacto da exclusão dos desfechos sem significância estatística do caso base da análise foi gerado um cenário adicional de resultados da avaliação econômica no qual foi considerado que a taxa de mortalidade e a taxa de hospitalizações por insuficiência cardíaca seria equivalente entre os pacientes tratados com ivabradina ou no grupo placebo.</p> <p>2.4 Estimativa do uso de recursos O uso de recursos considerado para tratamento do infarto agudo do miocárdio foi obtido a partir das recomendações da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST, associada à opinião de um especialista no assunto. Esta recomenda que para o diagnóstico de IAM sejam realizados os seguintes exames: eletrocardiograma, dosagem de troponina, CPK e CK-MB, holter 24 horas, ecocardiograma e cintilografia miocárdica, além da hospitalização propriamente dita. Para hospitalizações por insuficiência cardíaca ou para revascularização do miocárdio foi considerado somente o custo de uma hospitalização, obtido do Datasus. O custo de acompanhamento dos pacientes após evento cardiovascular ou para pacientes em risco foi obtido também das diretrizes nacionais associadas à opinião de especialista. A metodologia adotada foi semelhante à descrita em outro estudo econômico que avaliou o atendimento pré-hospitalar do infarto agudo do miocárdio.</p> <p>2.5 Incidência de eventos adversos Como descrito na seção 1, a taxa de eventos adversos graves foi de 18% no grupo da ivabradina versus 19% no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Por esta razão não foi contemplada na avaliação econômica.</p> <p>2.6 Pacientes com intolerância a betabloqueadores Não foram encontradas na literatura fontes oficiais que apresentassem o percentual de pacientes com intolerância a betabloqueadores. A estimativa de 30% foi obtida a partir da opinião de especialistas. O registro CLARIFY, publicado em maio de 2012, abordou a frequência cardíaca e o uso de betabloqueadores em pacientes ambulatoriais com doença arterial coronariana e mostrou que 4.783 pacientes (em um universo de 33.149 pacientes) apresentavam sinais de intolerância ou contraindicação ao uso de betabloqueadores; 14,6% (2.130/14.609) de pacientes com frequência cardíaca maior do que 70 bpm apresentavam sintomas indicativos de intolerância ou contraindicação ao uso de betabloqueadores. Considerando o subgrupo mais objetivamente definido de pacientes recebendo menos de 50% da dose recomendada de betabloqueadores, este representa 58,3% do total de pacientes da análise post hoc do estudo BEAUTIFUL (11% de pacientes que não receberam betabloqueadores + 53,2% de pacientes recebendo menos de 50% da dose alvo de betabloqueadores x 89% dos pacientes que receberam betabloqueadores) e foi</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>utilizado para gerar uma nova estimativa de impacto orçamentário com a incorporação da ivabradina ao Sistema Único de Saúde.3 Resultados de custo-efetividade alternativos3.1 Cenário incluindo o custo de outras medicações concomitantesNeste cenário foram incluídos para os dois grupos de tratamento os custos associados aos medicamentos concomitantes recebidos pelos pacientes. Os seguintes padrões de tratamento foram considerados de acordo com as doses recomendadas em bula e com os percentuais de uso de betabloqueadores obtidos da análise post-hoc do estudo BEAUTIFUL: Aspirina: 100 mg 2x/dia; Estatina: Sinvastatina 10 mg 1x/dia; Inibidor da ECA: Captopril 100 mg 4x/dia; Betabloqueador: Propranolol 40 mg 2x/dia; Nitratos: Isossorbida 40 mg 1x/dia; Diuréticos: Hidroclorotiazida 25 mg 1x/dia; Agentes antialdosterona: Losartana 50 mg 1x/dia;Considerando-se os medicamentos adicionais acima descritos adicionados ao uso de ivabradina ou placebo, foram obtidos novos resultados de custo-efetividade descritos na tabela abaixo.Tabela 1. Resultados de custo-efetividade descontados no horizonte de tempo de 30 anos (lifetime) Ivabradina Não tratar IncrementalCusto total R\$12.346,63 R\$8.125,43 R\$4.221,20Hospitalizações por IAM 0,0809 0,2866 - 0,2057RCEI (R\$ / IAM evitado) R\$20.618,46Revascularizações 0,0945 0,2232 -0,1287RCEI (R\$ / Revascularização evitada) R\$32.946,16Anos de vida (descontados) 7,1893 6,7987 0,3906RCEI (R\$ / ano de vida salvo) R\$10.856,293.2 Cenário desconsiderando diferenças entre os grupos em relação à mortalidade e hospitalizações por insuficiência cardíacaConsiderando-se que as taxas de mortalidade e de hospitalizações por insuficiência cardíaca seriam equivalentes entre os grupos tratados com ivabradina e grupo placebo, foram considerados os seguintes percentuais (taxas relativas ao tratamento Controle, de acordo com o estudo BEAUTIFUL): Taxa de mortalidade: Todas as causas: 12,9% Morte cardiovascular: 10,5% Morte cardíaca: 2,5% Taxa de hospitalizações por insuficiência cardíaca: 5,5%Neste novo cenário foram obtidos novos resultados de custo-efetividade descritos na tabela abaixo.Tabela 2. Resultados de custo-efetividade descontados no horizonte de tempo de 30 anos (lifetime) Ivabradina Não tratar IncrementalCusto total R\$11.705,58 R\$8.125,43 R\$3.580,15Hospitalizações por IAM 0,0765 0,2866 -0,2101RCEI (R\$ / IAM evitado) R\$17.043,63Revascularizações 0,0894 0,2232 -0,1338RCEI (R\$ / Revascularização evitada) R\$26.750,05Pode-se observar que nos dois cenários novos avaliados, a razão de custo-efetividade incremental por infarto agudo do miocárdio evitado chega a um limite de R\$ 20.618 por IAM evitado e a razão de custo-efetividade incremental por revascularização evitada chega a um limite de R\$32.946 por revascularização evitada, não apresentando grande variação em relação ao cenário base da análise.4 Resultados de impacto orçamentário alternativos4.1 Cenário considerando novo percentual de pacientes com contraindicação ou intolerantes a betabloqueadoresNeste cenário foi considerado o novo percentual de 58,3% dos pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores entre os pacientes com frequência cardíaca acima de 70 bpm.A nova estimativa da população alvo continua considerando a projeção da população Brasileira acima de 40 anos obtida do IBGE para 2012 a 2016 e a cobertura do SUS restrita aos pacientes sem atendimento pelo sistema suplementar (26,8% da população Brasileira de acordo com dados da ANS). A prevalência de angina estável na população Brasileira foi estimada como 8,2% para a população acima de 40 anos . Destes, considera-se que 47,2% apresentariam frequência cardíaca acima de 70 bpm de acordo com dados do estudo BEAUTIFUL1. Considera-se neste</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>cenário que 58,3% apresentariam intolerância ou contraindicação ao tratamento com betabloqueadores. A população estimada como elegível ao tratamento com ivabradina para os próximos 5 anos está apresentada na Tabela 3. Tabela 3. População elegível ao tratamento</p> <p>Projeção da população elegível 2012 2013 2014 2015 2016</p> <p>População acima de 40 anos 66.453.759 68.184.120 69.927.435 71.694.330 73.493.560</p> <p>População com cobertura exclusiva do SUS 48.644.152 49.910.776 51.186.882 52.480.250 53.797.286</p> <p>Casos de angina estável 3.988.820 4.092.684 4.197.324 4.303.380 4.411.377</p> <p>Casos com FC <math>\leq 70\text{ bpm}</math> 1.882.723 1.931.747 1.981.137 2.031.196 2.082.170</p> <p>Casos com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores 1.097.628 1.126.208 1.155.003 1.184.187 1.213.905</p> <p>Considera-se que os pacientes serão acompanhados por até 5 anos, como descrito na Tabela 4. Tabela 4. Projeção dos pacientes em tratamento a cada ano da análise</p> <p>Ano de acompanhamento Ano de início do tratamento 2012 2013 2014 2015 2016</p> <p>1.097.628 28.581 28.795 29.184 29.718</p> <p>0 1.097.628 28.581 28.795 29.184</p> <p>3 0 0 1.097.628 28.581 0 0 0</p> <p>1.097.628</p> <p>Total 1.097.628 1.126.208 1.155.003 1.184.187 1.213.905</p> <p>A mesma metodologia foi aplicada como descrito na submissão original CONITEC. A Tabela 5 abaixo apresenta os custos por ano de tratamento, estimados a partir da análise de custo-efetividade descrita na submissão original. Tabela 5. Custo anual total por paciente em acompanhamento por ano de tratamento</p> <p>Ano de tratamento Ivabradina Não tratar</p> <p>R\$1.444,22 R\$759,852 R\$1.440,02 R\$966,763 R\$1.338,83</p> <p>R\$906,334 R\$1.241,59 R\$844,805 R\$1.148,29 R\$783,22</p> <p>A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade da população elegível estimada foi calculado o impacto orçamentário da incorporação da ivabradina ao Sistema Único de Saúde. Este impacto orçamentário considera um cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis passariam a ser imediatamente tratados com ivabradina. Tabela 6. Impacto orçamentário projetado</p> <p>Custo Total 2012 2013 2014 2015 2016</p> <p>Ivabradina R\$1.585.215.397 R\$1.621.877.351 R\$1.552.279.162 R\$1.484.684.207 R\$1.419.380.487</p> <p>Não tratar R\$834.033.604 R\$1.082.857.183 R\$1.044.327.681 R\$1.003.189.709 R\$960.724.657</p> <p>Incremental R\$751.181.793 R\$539.020.168 R\$507.951.480 R\$481.494.498 R\$458.655.830</p> <p>Pode ser estimado, portanto, um impacto orçamentário de R\$458 milhões para incorporação da ivabradina ao Sistema Único de Saúde de no primeiro ano após a incorporação e de R\$2,7 bilhões em 5 anos.</p> <p>4.2 Cenário considerando percentual de pacientes com contraindicação a betabloqueadores obtido do registro CLARIFY</p> <p>Um cenário adicional também foi gerado considerando o percentual de 14,6% dos pacientes com contraindicação ao uso de betabloqueadores obtido do registro CLARIFY. A população elegível foi recalculada com base neste percentual, como apresentado na Tabela 7. Tabela 7. População elegível ao tratamento</p> <p>Projeção da população elegível 2012 2013 2014 2015 2016</p> <p>População acima de 40 anos 66.453.759 68.184.120 69.927.435 71.694.330 73.493.560</p> <p>População com cobertura exclusiva do SUS 48.644.152 49.910.776 51.186.882 52.480.250 53.797.286</p> <p>Casos de angina estável 3.988.820 4.092.684 4.197.324 4.303.380 4.411.377</p> <p>Casos com FC <math>\leq 70\text{ bpm}</math> 1.882.723 1.931.747 1.981.137 2.031.196 2.082.170</p> <p>Casos com contraindicação a betabloqueadores 274.878 282.035 289.246 296.555 303.997</p> <p>Considera-se que os pacientes serão acompanhados por até 5 anos, como descrito na Tabela 8. Tabela 8. Projeção dos pacientes em tratamento a cada ano da análise</p> <p>Ano de acompanhamento Ano de início do tratamento 2012 2013 2014 2015 2016</p> <p>274.878 7.157 7.211 7.309 7.442</p> <p>0 274.878</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição																										
		Descrição da contribuição	Referência																									
		<p>7.157 7.211 7.3093 0 0 274.878 7.157 7.2114 0 0 0 274.878 7.1575 0 0 0 274.878Total 274.878 282.035 289.246 296.555 303.997O impacto orçamentário estimado para a incorporação da Ivabradina ao Sistema Único de Saúde de neste novo cenário está descrito na Tabela 9. Tabela 9. Impacto orçamentário projetado</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Custo Total</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2016 Ivabradina</td> <td>R\$396.983.616</td> <td>R\$406.164.825</td> <td>R\$388.735.433</td> <td>R\$371.807.709</td> </tr> <tr> <td>Não tratar</td> <td>R\$208.866.048</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Incremental</td> <td>R\$188.117.567</td> <td>R\$134.986.183</td> <td>R\$127.205.688</td> <td>R\$120.580.097</td> </tr> <tr> <td>Pode ser estimado neste novo cenário, portanto, um impacto orçamentário de R\$114 milhões para incorporação da Ivabradina ao Sistema Único de Saúde de no primeiro ano após a incorporação e de R\$685 milhões em 5 anos. A contribuição segue em anexo como PDF, assim como as planilhas de Modelo econômico que embasam a resposta. Ambos junto às referências bibliográficas.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Custo Total	2012	2013	2014	2015	2016 Ivabradina	R\$396.983.616	R\$406.164.825	R\$388.735.433	R\$371.807.709	Não tratar	R\$208.866.048				Incremental	R\$188.117.567	R\$134.986.183	R\$127.205.688	R\$120.580.097	Pode ser estimado neste novo cenário, portanto, um impacto orçamentário de R\$114 milhões para incorporação da Ivabradina ao Sistema Único de Saúde de no primeiro ano após a incorporação e de R\$685 milhões em 5 anos. A contribuição segue em anexo como PDF, assim como as planilhas de Modelo econômico que embasam a resposta. Ambos junto às referências bibliográficas.					
Custo Total	2012	2013	2014	2015																								
2016 Ivabradina	R\$396.983.616	R\$406.164.825	R\$388.735.433	R\$371.807.709																								
Não tratar	R\$208.866.048																											
Incremental	R\$188.117.567	R\$134.986.183	R\$127.205.688	R\$120.580.097																								
Pode ser estimado neste novo cenário, portanto, um impacto orçamentário de R\$114 milhões para incorporação da Ivabradina ao Sistema Único de Saúde de no primeiro ano após a incorporação e de R\$685 milhões em 5 anos. A contribuição segue em anexo como PDF, assim como as planilhas de Modelo econômico que embasam a resposta. Ambos junto às referências bibliográficas.																												