

**Ivabradina para o tratamento de
insuficiência cardíaca crônica moderada
a grave em indivíduos com frequência
cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos
de 50% da dose alvo recomendada de
agentes betabloqueadores**

Nº 212
Maio/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	10
3.	A TECNOLOGIA	12
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELOS DEMANDANTES.....	15
5.	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC	17
A.	AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	22
A.1.	MORTALIDADE	22
A.2.	HOSPITALIZAÇÃO	24
A.3.	REMODELAMENTO CARDÍACO.....	26
A.4.	FREQUENCIA CARDÍACA, VARIAÇÃO DA FREQUENCIA CARDÍACA E PÓS-CARGA VENTRICULAR.....	27
A.5.	BIOMARCADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	30
B.	ANÁLISE DE SUBGRUPOS DO ESTUDO DE SWEDBERG E COLABORADORES (SHIFT).....	32
C.	ESTUDO CONDUZIDO NO INCOR – HCFMUSP	33
D.	AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE IVABRADINA.....	34
6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	51
6.1	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	51
6.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	56
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	61
9.	CONSULTA PÚBLICA	62
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	71
11.	DECISÃO	71
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: cloridrato de ivabradina (procoralan®)

Indicação: tratamento de insuficiência cardíaca crônica

Demandantes: Servier® e Fundação Zerbini – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR – HCFMUSP).

Contexto: A insuficiência cardíaca crônica é uma síndrome sistêmica complexa e progressiva que se caracteriza por comprometimento da perfusão tecidual, com sintomas característicos de dispneia, fadiga, além de piora da qualidade de vida. A síndrome está relacionada a altas taxas de mortalidade e hospitalização. Ivabradina é um protótipo de medicamentos que agem na frequência cardíaca e que recentemente foi aprovada para tratamento de insuficiência cardíaca crônica associada a betabloqueadores em indivíduos em estágios mais avançados da doença e que mantêm a frequência cardíaca alta mesmo em tratamento com as doses mais altas toleradas desses medicamentos.

Pergunta: *“A associação de ivabradina ao tratamento convencional com betabloqueadores é eficaz e segura no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, quando comparada ao tratamento com betabloqueadores?”*

Evidências científicas: Foram avaliados 15 estudos, dentre os quais um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo no qual se incluíram 6.500 indivíduos com insuficiência cardíaca crônica em estágio funcional NYHA II a IV e frequência cardíaca ≥ 70 bpm. O tratamento com ivabradina em dose média de 6 mg duas vezes ao dia em associação a betabloqueadores por 23 meses diminuiu o risco de internação por piora no quadro de insuficiência cardíaca em 26%, ao que se associa um NNT de 20 (IC 95% 15 a 31). O medicamento não demonstrou efeito no desfecho primário mortalidade por causas cardiovasculares como também não se observou diminuição de risco de mortalidade por todas as causas. Observou-se uma diminuição no risco de mortalidade por insuficiência cardíaca, desfecho secundário, embora associada à imprecisão importante, em função das baixas taxas de eventos e do amplo intervalo de confiança (NNT 83, IC 95% 52 a 333). Por meio de outros estudos sugere-se que o medicamento tenha efeitos na reversão do remodelamento cardíaco associada à progressividade da doença, diminuição de biomarcadores relacionados à insuficiência cardíaca e na diminuição da pós-carga cardíaca, melhorando o funcionamento ventricular e acoplamento ventrículo arterial, sem, entretanto, interferir na função renal.



Identificaram-se efeitos na diminuição da frequência cardíaca e da variação da frequência cardíaca. O uso do medicamento está associado a um NNH de 58 (no período de dois anos) em relação ao desfecho fibrilação atrial em indivíduos com frequência cardíaca maior que 70 bpm.

Avaliação econômica: O demandante apresentou análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS por meio de modelo de Markov, no qual comparou a evolução de indivíduos com insuficiência cardíaca crônica e frequência cardíaca maior que 75 bpm por 15 anos tratados com ivabradina (7,5 mg duas vezes ao dia) associada a betabloqueadores ou betabloqueadores nas doses máximas toleradas. Para o desfecho anos de vida salvos o RCEI foi de R\$ 9.571,62 por ano de vida salvo. Para esse desfecho a tecnologia é mais eficaz, mas também mais cara. A RCEI para o desfecho secundário hospitalizações totais foi de R\$ 18.015,51 por hospitalização evitada.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário de uma possível incorporação de ivabradina ao SUS foi estimado para três cenários com diferentes taxas de acesso ao tratamento. No primeiro mais baixo o impacto seria de 13 milhões para o ano de 2015 e 430 milhões para os cinco anos. Nos segundo e terceiro cenários (intermediário e alto) os valores para o primeiro ano seriam de R\$ 13 milhões e 80 milhões e para os cinco anos seriam de R\$ 540 e R\$ 800 milhões, respectivamente.

Discussão: O principal benefício do medicamento, cujo efeito foi avaliado por meio de evidência de alta qualidade, é evitar internações por piora no quadro de insuficiência cardíaca. O efeito relativo é de uma diminuição de 26% quando se compara ao uso isolado de betabloqueadores. Entretanto, mesmo para o desfecho de maior benefício, o efeito absoluto ainda é muito baixo, atingindo uma diminuição de 4,9% apenas. Para outros desfechos de hospitalização, o efeito absoluto é ainda mais baixo e mais impreciso. Não houve efeito na mortalidade de forma que o uso do medicamento não obteve efeito nos desfechos mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares. O efeito estatisticamente significativo observado para diminuição em mortalidade por insuficiência cardíaca partiu de uma medida de baixa qualidade e, portanto, um efeito de baixa confiabilidade e bastante passível de modificação por trabalhos futuros. O medicamento aumenta o risco de fibrilação atrial, como um NNH de 83. Os resultados da análise econômica são frágeis e partem de informações imprecisas, principalmente sobre a estimativa, em termos quantitativos, da população elegível ao tratamento com ivabradina.



Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e com base nas evidências apresentadas mostrou-se que o efeito do medicamento é muito pequeno e conscrito à diminuição de internações com aumento de risco de fibrilação atrial. Dessa forma, o plenário decidiu por unanimidade pela recomendação preliminar não favorável à incorporação. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

Consulta pública: A consulta pública Nº 5, de 11 de março de 2016 referente à proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde de ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores apresentada pelo Laboratório Servier® do Brasil Ltda. e, com algumas modificações, pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP nos autos do processo MS/SIPAR n.º 25000.137272/2015-80 e MS/SIPAR n.º 25000.181434/2015-17, respectivamente, foi realizada entre os dias 14/03/2016 e 04/04/2016. Ao todo, foram recebidas 20 contribuições, sendo 15 do formulário “experiência ou opinião” e 5 do formulário “Conhecimento técnico científico”. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio. As contribuições foram avaliadas e descritas nesse relatório.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/04/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de ivabradina em associação a betabloqueadores para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 182/2016.

Decisão: Não incorporar a ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Foi publicada a PORTARIA Nº 19, DE 24 DE MAIO DE 2016.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A insuficiência cardíaca crônica (IC) é uma síndrome clínica complexa que resulta de qualquer comprometimento funcional ou estrutural do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue pelo coração. Essa disfunção cardíaca compromete o suprimento sanguíneo adequado para atender as necessidades metabólicas tissulares. As manifestações principais da síndrome são dispneia e fadiga, que podem limitar a tolerância ao exercício e causar retenção de líquidos, que pode levar a congestão pulmonar e/ou esplâncnica e/ou edema periférico. A síndrome clínica pode ser causada por desordens do pericárdio, miocárdio (disfunção dos ventrículos direito e esquerdo), endocárdio, válvulas cardíacas, grandes vasos ou por determinadas anormalidades metabólicas, mas na maioria das vezes é causada por um comprometimento da função do músculo cardíaco na região do ventrículo esquerdo (BOCCHI *et al.*, 2009; KEMP, CONTE, 2012; YANCY *et al.*, 2013).

A disfunção do ventrículo esquerdo pode ser dividida em duas categorias, disfunção sistólica, com ejeção e contratilidade comprometidas, e disfunção diastólica, com comprometimento do relaxamento e enchimento ventriculares. Apesar de existirem várias etiologias para IC, algumas tendem a afetar preferencialmente uma das duas funções (sistólica ou diastólica) e dessa forma cerca de 70% dos casos de IC por disfunção do músculo cardíaco ventricular possuem um componente principal de disfunção sistólica, apesar de poderem coexistir os dois componentes. Dessa forma, a doença pode estar associada a um amplo espectro de anormalidades funcionais do ventrículo esquerdo, que variam desde formas que se caracterizam pela preservação do tamanho dessa estrutura e da fração de ejeção, que é quantidade de sangue bombeada do ventrículo em um batimento cardíaco, até dilatação severa associada à diminuição significativa desse parâmetro (BOCCHI *et al.*, 2009; KEMP, CONTE, 2012; YANCY *et al.*, 2013).

A fração de ejeção (FE) é importante na classificação de indivíduos com IC porque varia de acordo com aspectos demográficos e comorbidades além de orientar o prognóstico e a



resposta aos tratamentos disponíveis. De acordo com a FE é possível classificar os indivíduos com insuficiência cardíaca naqueles com IC com FE reduzida (IC sistólica) (FE <40%) ou IC com FE preservada (diastólica) (FE ≥40%). Nesse relatório trataremos especificamente de IC com FE reduzida ou sistólica, que no Brasil é o diagnóstico em cerca de 60% dos casos de IC. Na população com IC a distribuição das frações de ejeção é diferencial entre os sexos, de forma que nos homens 25% se enquadram em faixas de FE que variam entre 50 e >60%, enquanto que, para as mesmas faixas, essa porcentagem é de pouco mais de 57% para as mulheres. Dessa forma é mais comum entre as mulheres a forma da doença com fração de ejeção preservada (VASAN *et al.*, 1999). Disfunção ventricular intensa está presente em cerca de 60% dos homens com IC (CLELAND *et al.*, 2003).

As principais causas de disfunção do ventrículo esquerdo são doença coronariana, isquemia e infarto do músculo cardíaco e outros fatores de risco são hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e aterosclerose. No Brasil a principal causa de IC é a cardiopatia isquêmica associada à hipertensão arterial. (BOCCHI *et al.*, 2009; KEMP, CONTE, 2012).

A disfunção ventricular causa alterações hemodinâmicas importantes com diminuição progressiva do débito cardíaco e hipoperfusão tecidual com conseqüente aumento de volume residual de sangue no ventrículo e alterações de parâmetros, como volumes sistólico e diastólico finais, acompanhadas de elevação das pressões pulmonar e venosa. Nesse contexto de diminuição da perfusão tecidual vários mecanismos compensatórios são deflagrados para manter a pressão arterial frente ao comprometimento do débito cardíaco. Os principais mecanismos são o de Frank–Starling, ativação neuro-hormonal e remodelamento ventricular, que em longo prazo extrapolam a função adaptativa e contribuem para a piora do quadro de insuficiência cardíaca (KEMP, CONTE, 2012).

A ativação neuro-hormonal contribui para a manutenção da pressão arterial por meio do aumento da resistência periférica total, retenção de água e sódio e estimulação do sistema nervoso simpático com efeitos diretos no coração e vasculatura periférica (ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), de forma que no coração aumenta a contratilidade e frequência cardíacas. O estresse hemodinâmico imposto de forma constante ao coração pela produção e liberação crônicas de neuro-hormônios causa alterações no formato, tamanho, estrutura e função do ventrículo, processo denominado de remodelamento ventricular, que em longo prazo leva à formação de fibrose e a apoptose celular capazes de comprometer ainda mais a contratilidade e promover dissincronia no ventrículo dilatado e remodelado. Além disso, contribuem para esse mecanismo de apoptose celular a superexpressão de citocinas



pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6) tanto em nível sistêmico quanto na musculatura cardíaca. Hoje se sabe que o coração dilatado e em falência pode voltar ao tamanho normal em resposta ao bloqueio neuro-hormonal pelo tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina e betabloqueadores (JANKOWSKA *et al.*, 2006; FRANCIS, 2011; KEMP, CONTE, 2012).

Além desses parâmetros, remodelamento cardíaco e ativação neuro-hormonal, cuja associação com pior prognóstico e evolução da doença estão bem estabelecidos, alguns estudos foram conduzidos para avaliar o papel da frequência cardíaca (FC) na evolução da doença e risco de mortalidade à procura de novos alvos terapêuticos para a insuficiência cardíaca.

Por meio do estudo CHARM acompanharam-se 7.599 indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica e diastólica em uso de IECA ou intolerantes a esses medicamentos a fim de estabelecer fatores de risco associados à doença. Observou-se que aumentos de 10 bpm na FC estão associados a aumentos de 8% no risco de mortalidade, porcentagem bem menor que outros fatores de risco como idade, diabetes, fração de ejeção e hospitalização prévia (POCOCK *et al.*, 2006). O projeto MATISS envolveu o acompanhamento de 2.553 homens italianos entre 40 e 69 anos ao longo de 10 anos e por meio dos resultados pode-se associar um aumento na frequência de mortalidade por todas as causas, mortalidade por causas cardiovasculares e não cardiovasculares a FC mais elevadas (SECCARECCIA *et al.*, 2001). Por meio do estudo Framingham se acompanhou 4.059 indivíduos por 19 anos e observou-se que aumentos na FC estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade (aumento de 15% a cada aumento de 15 bpm) (HO *et al.*, 2014). Em outros dois estudos europeus registraram-se aumentos no risco de mortalidade associado a frequências cardíacas em repouso mais altas. O primeiro financiado pelo Instituto de Saúde Britânico (n=4.638) correlacionou aumentos de 10 bpm em repouso a risco aumentado de mortalidade de 9%, para a faixa etária de 11 anos e de 27%, para a faixa de 36 a 43 anos, quando as medidas foram tomadas em 1971, antes do início de acompanhamento da coorte para avaliar o impacto da frequência cardíaca (HARTAIGH *et al.*, 2014). Em outro estudo conduzido na Espanha (n=1.033) esse aumento foi de 18% a cada 10 bpm (LUPÓN *et al.*, 2015).

A IC pode ser classificada de acordo com critérios funcional e de qualidade de vida (capacidade de se exercitar e sintomatologia) pela escala *New York Heart Association* (NYHA) em quatro estágios (I-IV), que devem ser interpretados da seguinte forma: estágio I, não há limitações da atividade física e atividades cotidianas não causam sintomas de IC; estágio II,

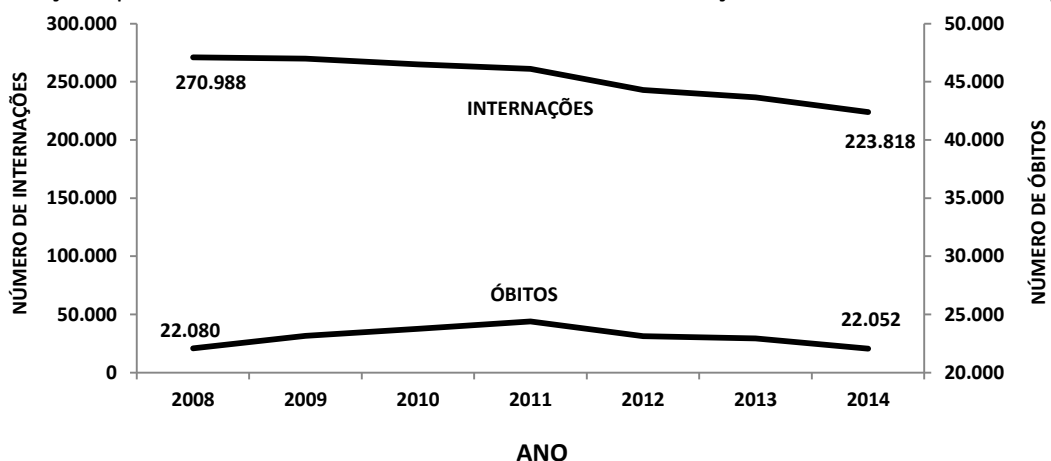


pequena limitação em atividades físicas, o indivíduo sente-se confortável em descanso, mas atividades físicas comuns resultam em sintomas de IC; estágio III, limitação acentuada na atividade física, o indivíduo se sente confortável em descanso, mas atividade física mais leve que a comum causa sintomas de IC e estágio IV, indivíduo incapaz de exercer qualquer atividade física sem as manifestações de sintomas de IC ou presença de sintomas de IC em descanso (YANCY *et al.*, 2013).

A doença também pode ser classificada de acordo com estágio clínico seguindo a classificação proposta pela *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* e *American Heart Association (AHA)*. De acordo com critérios de desenvolvimento e progressão a doença pode ser classificada entre os estágios A e D da seguinte forma, “**estágio A** - Inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca. **Estágio B** - Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca. **Estágio C** - Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de insuficiência cardíaca. **Estágio D** - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional, e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos” (BOCCHI *et al.*, 2009).

Não há relação direta entre as duas escalas, sendo consideradas complementares, uma aborda a funcionalidade e a qualidade de vida e a outra o desenvolvimento e a progressão da doença.

Apesar do declínio entre os anos de 1996 e 2006, as doenças cardiovasculares ainda são a principal causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis no Brasil (SCHMIDT *et al.*, 2011). A mortalidade por IC como causa básica ou contribuinte também diminuiu no período de 1999 a 2004 para todas as faixas etárias, exceto para maiores que 80 anos, nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul (GAUI; KLEIN; OLIVEIRA, 2008). Em outro estudo a avaliação de bancos dos registros de declarações de óbitos em nível nacional entre os anos de 1996 e 2011 revelou uma tendência à diminuição para todas as regiões do país nas taxas de mortalidade padronizada por idade (GAUI; KLEIN; OLIVEIRA, 2014). Informações provenientes do DATASUS revelam uma diminuição no número de óbitos por





insuficiência cardíaca no período de 2008 a 2014 para todas as faixas etárias, exceto para maiores que 80 anos, para os quais aumenta no período (Figuras 1 e 2).

Figura 1 – Evolução do número de internações e óbitos por insuficiência cardíaca no Brasil no período de 2008 a 2014. **Fonte:** DATASUS

Paralelamente ao número de óbitos, as internações por insuficiência cardíaca também mostraram uma tendência decrescente ao longo do período de 2008 a 2014. A diminuição das internações e da mortalidade na maioria das faixas etárias reflete, segundo alguns autores, o resultado do melhor diagnóstico e tratamento de doenças como a diabetes e hipertensão; a ampla disponibilização de medicamentos para o controle dessas doenças e também da insuficiência cardíaca e o controle de fatores de risco como o tabagismo.

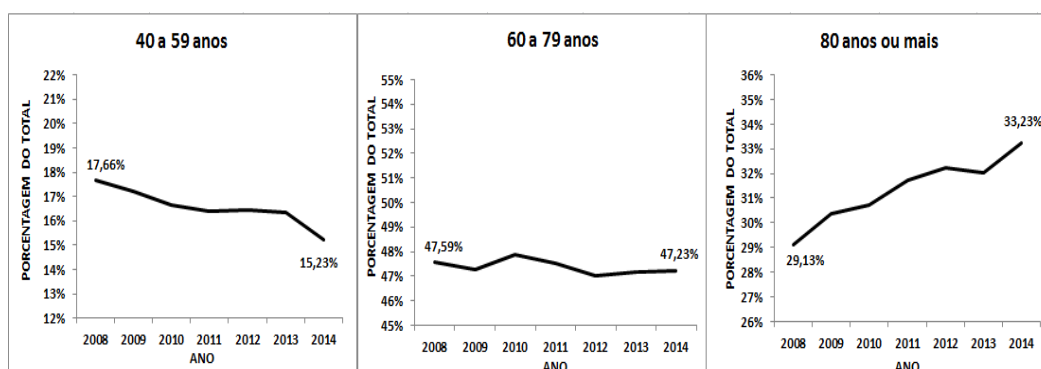


Figura 2 – Evolução de óbitos (porcentagem do total) por faixa etária por insuficiência cardíaca no Brasil no período de 2008 a 2014. **Fonte:** DATASUS

Entretanto, no Brasil os dados epidemiológicos referentes à insuficiência cardíaca ainda são esparsos, desagregados e gerados principalmente em hospitais. Há diferenças cruciais nos perfis epidemiológicos de casos da doença provenientes do interior e das capitais do país, principalmente nos locais nos quais a doença de Chagas é endêmica.

Em países que dispõem de informações mais estruturadas como nos Estados Unidos identificou-se a incidência da IC como de 650.000 novos casos por ano. A incidência aumenta com a idade de 20 por 1.000 na faixa de 65 a 69 anos para > 80 por 1.000 para indivíduos na faixa dos 85 anos. Aproximadamente 5,1 milhões de pessoas nos Estados Unidos são



diagnosticadas com IC com manifestações clínicas. Na população elegível para entrar no Sistema *Medicare*, a prevalência de insuficiência cardíaca aumentou de 90 para 121 entre os anos de 1994 e 2003. Apesar da longevidade da população ter aumentado ao longo dos anos, as taxas **absolutas** de mortalidade se mantêm em 50% nos cinco anos seguintes ao diagnóstico. As taxas de mortalidade após a primeira internação em 30 dias, 1 ano e 5 anos são de 10, 22 e 42%, respectivamente. (YANCY *et al.*, 2013).

2.2. Tratamento recomendado

Atualmente o SUS disponibiliza todo o tratamento para insuficiência cardíaca incluindo o tratamento farmacológico por meio do componente básico da assistência farmacêutica. Constam na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) as principais classes de medicamentos utilizados em insuficiência cardíaca como os betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona, diuréticos, hidralazina, digoxina, entre outros. O Ministério da Saúde não possui um protocolo para o tratamento de insuficiência cardíaca e nesse relatório o tratamento será discutido com base na III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica elaborada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

No que diz respeito à IC associada à disfunção ventricular sistólica, indicação para a qual o medicamento ivabradina está registrado, a escolha do tratamento depende do estágio da doença, da fração de ejeção, do nível funcional do indivíduo, da presença de sintomas, de fatores prognósticos como presença de doença de Chagas, de outras etiologias de IC, de comorbidades, entre outros. Essas características devem ser investigadas e determinadas antes da instituição do tratamento para IC. A seguir descreve-se o tratamento preconizado por estágio de progressão da doença.

Dessa forma, para os indivíduos no estágio A da doença, ou que possuem risco de desenvolvê-la, mas são assintomáticos e não possuem doença estrutural perceptível recomenda-se o controle da hipertensão e dislipidemia para diminuir o risco de IC. Nesses indivíduos deve-se afastar ou controlar outras condições que podem agravar ou contribuir para o desenvolvimento de IC como diabetes, obesidade, tabagismo e agentes cardiotoxícos.

Em indivíduos no estágio B, que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas que permanecem assintomáticos, preconiza-se para todos os pacientes tratamento com



betabloqueadores em associação a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina I (ARA), no caso de intolerância a IECA. Em indivíduos com história prévia de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda e fração de ejeção reduzida ($FE \leq 35\%$) os betabloqueadores e IECA além de prevenirem contra os sintomas, evitam mortalidade. Em indivíduos com alterações estruturais como hipertrofia ventricular, a pressão arterial e o perfil de lipídeos devem ser constantemente monitorados e controlados. A implantação de cardioversores para prevenir morte súbita é também uma opção em indivíduos selecionados.

Como regra geral para indivíduos com fração de ejeção reduzida no estágio C, que se caracteriza por doença cardíaca estrutural com sintomas progressos ou atuais, preconiza-se a educação específica para facilitar o auto-cuidado, considerado bastante complexo, suporte social, restrição de sódio, tratamento de distúrbios do sono, como a apneia noturna, perda de peso e prescrição de exercícios físicos. O tratamento farmacológico principal se baseia também em betabloqueadores, IECA e ARA associado, quando necessário, ao tratamento sintomático com diuréticos de alça para pacientes classificados em piores classes funcionais e com excesso de volume, hidralazina para afrodescendentes com sintomas persistentes (classe NYHA III-IV). Há possibilidade de se adicionar ao tratamento um antagonista dos receptores de aldosterona (NYHA II-IV).

Para indivíduos no estágio D ou refratários o tratamento, acompanhamento é bastante complexo e envolve medidas de suporte intensivas e possibilidade de transplante cardíaco, em casos selecionados, além da terapia padrão já descrita anteriormente.

O tratamento com betabloqueadores deve ser prescrito para todos os indivíduos elegíveis diagnosticados com IC com fração de ejeção reduzida porque reconhecidamente diminui a mortalidade, evita a progressão da doença e é benéfico na minimização dos sintomas. A associação desses medicamentos a IECA aumenta o benefício em termos de mortalidade e diminuição de sintomas. Os betabloqueadores devem ser considerados mesmo em indivíduos diagnosticados com doenças reativas das vias aéreas ou bradicardia assintomática, mas devem ser utilizados com cautela em indivíduos com sintomas persistentes dessas doenças. Não se deve poupar esforços para otimizar o tratamento com betabloqueadores, a fim de se atingirem as doses-alvo preconizadas nos estudos clínicos que comprovaram a diminuição da mortalidade, mesmo na persistência dos sintomas, o tratamento deve ser mantido em longo prazo.



Os principais efeitos adversos do tratamento com betabloqueadores se encaixam em quarto tipos: retenção de fluídos e piora da IC; fadiga; bradicardia ou bloqueio cardíaco e hipotensão. A maioria é tratável, mas há pacientes que não conseguem atingir as doses-alvo ou são refratários ao tratamento, principalmente em função de hipotensão não controlada.

Para indivíduos em estágios C e D preconiza-se na diretriz brasileira o uso de ivabradina naqueles que persistem com frequência cardíaca maior que 70 bpm e ritmo sinusal apesar de tratamento com a dose máxima tolerada de betabloqueador.

3. A TECNOLOGIA

A ivabradina é um agente redutor da frequência cardíaca, agindo através da inibição da corrente marca-passo If que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. Os efeitos cardíacos são específicos do nódulo sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-atrial, atrioventricular ou intraventricular, nem sobre a contratilidade miocárdica ou sobre a repolarização ventricular. A principal propriedade farmacodinâmica da ivabradina no homem é uma redução dose-dependente específica na frequência cardíaca. Nas doses usualmente recomendadas, a redução da frequência cardíaca é de aproximadamente 10 bpm em repouso e durante o exercício. Isso leva a uma redução do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Todas as informações constantes nessa seção provêm da bula do medicamento¹.

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Cloridrato de ivabradina

Nome comercial: Procoralan®

Apresentações: Embalagem contendo 28 ou 56 comprimidos revestidos de 5,0 ou 7,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido, maltodextrina, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, glicerol, óxido de ferro amarelo e óxido férrico vermelho.

Via de administração: oral

Fabricante: Servier®

Registro na ANVISA: SIM. VALIDADE: 31/01/2017

¹ Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880. Acesso em janeiro de 2016.



Indicação aprovada na ANVISA: a) Tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável-ivabradina é indicada no tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável na doença arterial coronariana de adultos com ritmo sinusal normal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm. Ivabradina é indicada: - em adultos intolerantes ou que apresentem contraindicação ao uso de betabloqueadores. - ou em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores. b) **Tratamento da insuficiência cardíaca crônica - a ivabradina é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA classe II à IV (Classificação Funcional da Associação de Cardiologia de Nova York) nos pacientes com ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, em combinação com terapia padrão incluindo betabloqueadores ou quando os betabloqueadores são contraindicados ou não tolerados, reduzindo sintomas, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência cardíaca e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca.**

Posologia: Tratamento da insuficiência cardíaca: o tratamento deve ser iniciado somente em pacientes com insuficiência cardíaca estável. Recomenda-se que o médico tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca crônica. A dose inicial usualmente recomendada de ivabradina é de 5 mg duas vezes ao dia. Após duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7,5 mg duas vezes ao dia se a frequência cardíaca de repouso está persistentemente acima de 60 bpm ou diminuída para 2,5 mg duas vezes ao dia (metade de um comprimido de 5 mg duas vezes ao dia), se a frequência cardíaca de repouso está persistentemente abaixo de 50 bpm ou em caso de sintomas relacionados a bradicardia como tonturas, fadiga ou hipotensão. Se a frequência cardíaca está entre 50 bpm e 60 bpm, a dose de 5mg duas vezes ao dia deve ser mantida. Se durante o tratamento a frequência cardíaca em repouso diminuir persistentemente abaixo de 50 batimentos por minuto (bpm) ou se o paciente apresentar sintomas relacionados a bradicardia, a dose deve ser titulada para baixo para a próxima dose mais baixa em pacientes recebendo 7,5mg duas vezes ao dia ou 5mg duas vezes ao dia. Se a frequência cardíaca no repouso aumentar persistentemente acima de 60 bpm, a dose pode ser aumentada para a dose superior mais próxima nos pacientes recendo 2,5 mg duas vezes ao dia ou 5mg duas vezes ao dia. O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca permanecer inferior a 50 bpm ou se os sintomas de bradicardia persistirem.

Tempo de tratamento: Enquanto houver resposta ao tratamento.

Contraindicações: PROCORALAN® é contraindicado nos seguintes casos: - hipersensibilidade à ivabradina ou a qualquer um dos componentes da fórmula; - frequência cardíaca em repouso



abaixo de 70 bpm antes do tratamento; - choque cardiogênico; - infarto agudo do miocárdio; - hipotensão grave (<90/50 mmHg); - insuficiência hepática grave; - síndrome do nódulo sinusal; - bloqueio sino-atrial; - insuficiência cardíaca aguda ou instável; - pacientes dependentes de marca-passo (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo marca-passo); - angina instável; - bloqueio átrio-ventricular de 3º grau; - associação com potentes inibidores do citocromo P450 3A4, tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona; - associação com verapamil ou diltiazem que são inibidores moderados do CYP3A4 com propriedades de redução da frequência cardíaca; - gravidez, lactação e mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos adequados.

Eventos adversos: A ivabradina foi avaliada durante estudos clínicos envolvendo cerca de 45.000 pacientes. As reações adversas mais frequentemente relatadas com o uso da ivabradina, fenômenos luminosos (fosfenos) e bradicardia, são dose-dependentes e estão relacionados ao efeito farmacológico do medicamento. Fenômenos luminosos (fosfenos) foram relatados por 14,5 % dos pacientes, descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual. São geralmente desencadeados por variações súbitas na intensidade da luz. Os fosfenos podem também ser descritos como um halo, imagem decomposta (efeito estroboscópico ou caleidoscópico), luzes coloridas e brilhantes, ou imagens múltiplas (persistência retinal). O aparecimento dos fosfenos ocorre geralmente durante os dois primeiros meses de tratamento, após os quais podem ocorrer repetidamente. Os fosfenos foram geralmente reportados como sendo de intensidade leve a moderada. Todos os fosfenos desapareceram durante ou após o tratamento, dos quais a maioria (77,5%) desapareceram durante o tratamento. Menos de 1 % dos pacientes modificaram sua rotina diária ou interromperam o tratamento por causa dos fosfenos. Bradicardia foi reportada por 3,3% dos pacientes particularmente durante os primeiros 2 - 3 meses do início do tratamento. 0,5% dos pacientes apresentaram bradicardia grave igual ou inferior a 40 bpm. No estudo SIGNIFY, a fibrilação atrial foi observada em 5.3% dos pacientes que estavam utilizando ivabradina comparado a 3.8% do grupo placebo. Numa análise conjunta de todas as fases II/III dos ensaios clínicos duplo-cego controlados com duração mínima de 3 meses incluindo mais de 40.000 pacientes, a incidência de fibrilação atrial em pacientes tratados com ivabradina foi de 4.86% comparado a 4.08% no grupo controle, correspondendo a uma razão de 1,26, IC 95% (1,15-1,39).



APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%)
Comprimidos revestidos de 5 mg ou 7,5 mg em embalagem de 56 comprimidos	R\$ 55,44	Concentrações de 7,5 mg – R\$ 109,57 e de 5 mg – R\$ 71,41.

*Preço apresentado pelo demandante incluindo 18% de ICMS.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELOS DEMANDANTES

Demandantes: Laboratórios SERVIER do Brasil Ltda® e Fundação Zerbini – Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR – HCFMUSP).

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Laboratórios SERVIER do Brasil Ltda® e pelo INCOR-FMUSP sobre eficácia e segurança do fármaco cloridrato de ivabradina² (PROCORALAN®) em associação com betabloqueadores para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica moderada a grave visando a subsidiar uma recomendação sobre sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

A empresa Servier® apresentou as evidências científicas na forma de parecer técnico-científico (PTC). Formulou-se por meio da estratégia PICO a pergunta utilizada para orientar uma busca estruturada (Tabela 1). Construiu-se a seguinte pergunta: “A associação de ivabradina ao tratamento convencional com betabloqueadores é eficaz e segura no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, quando comparada ao tratamento com betabloqueadores?”. Dessa forma se explicitou o problema de saúde ao qual se aplica (população de interesse) a tecnologia em avaliação e as opções de comparação. Apesar do demandante não ter restringido a população com ICC, o registro do medicamento na ANVISA prevê o uso com a finalidade de tratamento somente em indivíduos com a forma sistólica da doença (fração de ejeção \leq 35%).

Não foram definidos desfechos de eficácia específicos ou subgrupos de interesse dentro da população com insuficiência cardíaca crônica.

² De acordo com o Manual das Denominações Comuns Brasileiras existem duas formas de ivabradina, a base ivabradina (DCB 09554) e o derivado cloridrato de ivabradina (DCB 09549). Nesse medicamento (PROCORALAN®) se utiliza o cloridrato de ivabradina.



Tabela 1 – Descrição dos parâmetros utilizados pelo demandante para construção da pergunta de pesquisa

P - População	Pacientes com insuficiência cardíaca crônica
I - Intervenção	Ivabradina associada aos betabloqueadores
C - Comparação	Betabloqueadores ou placebo + betabloqueadores
O - Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde

Fonte: processo MS 25000.137272/2015-80

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados; *The Cochrane Library*; MEDLINE via Pubmed; LILACS; CRD - *Centre for Reviews and Dissemination* - e Embase. Segundo o demandante, foram também conduzidas buscas nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias e, de forma complementar, buscas manuais por referências e resumos de publicações selecionadas.

Expôs-se de forma completa e detalhada as estratégias de busca empregadas para pesquisa em todas as bases de dados consultadas, além do referencial teórico utilizado para construí-las, apresentando por meio de tabelas as palavras-chaves, termos e descritores extraídos de tesouros, quando existentes. Foram utilizados filtros específicos para revisões sistemáticas, estudos clínicos controlados e randomizados e para estudos econômicos. Optou-se por não delimitar o período de busca, restringindo-a a artigos em inglês, português e espanhol. As buscas foram realizadas até **março de 2015**.

Observou-se que não foram incluídos na estratégia de busca termos referentes aos comparadores previamente estabelecidos na pergunta PICO. Entretanto, a inclusão dos comparadores foi considerada posteriormente na seleção dos estudos recuperados, de acordo com os critérios apresentados abaixo. Além disso, segundo o demandante, não foram utilizados limites para desfechos de eficácia.

Foram declarados os seguintes **critérios de inclusão** utilizados na seleção dos estudos incluídos no PTC: **(1)** metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e **(2)** artigos que envolvem pacientes em uso de IVA (ivabradina) em combinação com terapia



padrão incluindo betabloqueadores ou quando os betabloqueadores são contraindicados ou não tolerados.

Os **critérios de exclusão** declarados foram os seguintes: **(1)** registros de ensaios controlados em andamento; **(2)** avaliações econômicas; **(3)** revisões narrativas; **(4)** estudos que incluíssem outras indicações da tecnologia; **(5)** estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais); **(6)** estudos fase I e fase II; **(7)** estudos de farmacocinética e farmacodinâmica; **(8)** estudos sem grupo comparador e **(9)** relatos ou séries de casos.

O processo de seleção de estudos para inclusão no PTC foi conduzido por dois revisores de forma independente e registrado na forma de fluxograma. Após a busca nas bases de dados foram recuperados 425 estudos dos quais 30 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 18 foram selecionados para inclusão no PTC. Apresentaram-se as justificativas para a exclusão dos 12 estudos não selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade apresentados previamente. Os estudos selecionados foram classificados de acordo com o nível da qualidade da evidência segundo metodologias desenvolvidas por Guyatt e Rennie (2006) e *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

O demandante descreveu os estudos analisados, identificando-lhes o desenho, a população incluída, as intervenções e os comparadores, os desfechos, os resultados e a avaliação da qualidade das evidências, na forma de menção padronizada pela *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Os estudos avaliados pelo demandante serão descritos na seção de busca complementar.

O INCOR-HCFMUSP submeteu uma proposta simplificada na qual pontuou e descreveu de forma sucinta estudos extraídos da literatura, complementando com a descrição de um estudo observacional conduzido no referido hospital com o medicamento em análise. Apesar de faltarem subsídios para a análise da proposta encaminhada (falta de documentos obrigatórios), optou-se por acatá-la uma vez que se tratava da mesma proposta já em análise e que fora encaminhada pela Servier®.

5. BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

A Secretaria Executiva da CONITEC realizou busca complementar com o objetivo de identificar outros artigos relevantes que pudessem contribuir para a avaliação da tecnologia



em análise. As bases e os parâmetros utilizados nas buscas conduzidas pelo demandante³ e nas novas buscas conduzidas pelo DGITS estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Bases e parâmetros utilizados nas buscas conduzidas pelo demandante e pelo DGITS

Base de dados	PUBMED			
	TECNOLOGIA (CLORETO DE IVABRADINA)	INDICAÇÃO (INSUFICIÊNCIA CARDÍACA)	ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA	ARTIGOS RECUPERADOS
TERMOS DEMANDANTE	("ivabradine" [Supplementary Concept] OR "7,8-dimethoxy-3-((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one" OR "S 16257-2" OR "S-16257-2" OR "S-16260-2" OR "S 16260-2" OR "S 16257" OR "S-16257")	("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure")	("ivabradine" [Supplementary Concept] OR "7,8-dimethoxy-3-((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one" OR "S 16257-2" OR "S-16257-2" OR "S-16260-2" OR "S 16260-2" OR "S 16257" OR "S-16257") AND ("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure")	EM MARÇO DE 2015: 286 EM NOVEMBRO DE 2015: 322
TERMOS ADICIONAIS (DGITS/MS)	("ivabradine" [Supplementary Concept] OR "7,8-dimethoxy-3-((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one" OR "S 16257-2" OR "S-16257-2" OR "S-16260-2" OR "S 16260-2" OR "S 16257" OR "S-16257" OR "UNII-3H48L0LPZQ" OR "Procoralan" OR "ChEMBL471737" OR "155974-00-8" OR "Ivabradine (INN)" OR "Ivabradine [INN]" OR "(S)-3-((3,4-Dimethoxybicyclo(4.2.0)octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one" OR "2H-3-Benzazepin-2-one, 3-((3,4-dimethoxybicyclo(4.2.0)octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-, (S)-" OR "3-((3-(((7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl)methylamino)propyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-	("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "CHF" OR "Chronic heart disease" OR "Chronic heart failure" OR "Congestive cardiac failure" OR "Left ventricular failure" OR "Systolic heart failure") ^{3,4}	("ivabradine" [Supplementary Concept] OR "7,8-dimethoxy-3-((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one" OR "S 16257-2" OR "S-16257-2" OR "S-16260-2" OR "S 16260-2" OR "S 16257" OR "S-16257" OR "UNII-3H48L0LPZQ" OR "Procoralan" OR "ChEMBL471737" OR "155974-00-8" OR "Ivabradine (INN)" OR "Ivabradine [INN]" OR "(S)-3-((3,4-Dimethoxybicyclo(4.2.0)octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one" OR "2H-3-Benzazepin-2-one, 3-((3,4-dimethoxybicyclo(4.2.0)octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-, (S)-" OR "3-((3-(((7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl)methylamino)propyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one" OR "ivabradina" OR "Corlanorreg" OR "Corlentorreg" OR	EM NOVEMBRO DE 2015: 322

³ O INCOR-HCFMUSP não submeteu com a proposta os termos utilizados para conduzir a busca na literatura.



	benzazepin-2-one" OR "ivabradina" OR "Corlanorreg" OR "Corlenterreg" OR "Procoralanreg" OR "Bradia" OR "Coralan" OR "Coraxan" OR "Corlenter" OR "Ivabradine HCl" OR "2H-3-Benzazepin-2-on" OR "Ivabridine hydrochloride" OR "Ivabradine hydrochlorid" OR "Ivabradine hydrochloride") ^{1,2}		"Procoralanreg" OR "Bradia" OR "Coralan" OR "Coraxan" OR "Corlenter" OR "Ivabradine HCl" OR "2H-3-Benzazepin-2-on" OR "Ivabridine hydrochloride" OR "Ivabradine hydrochlorid" OR "Ivabradine hydrochloride") AND ("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "CHF" OR "Chronic heart disease" OR "Chronic heart failure" OR "Congestive cardiac failure" OR "Left ventricular failure" OR "Systolic heart failure")	
FILTRO PARA ECR	-	-	-	EM MARÇO DE 2015: 186 EM NOVEMBRO DE 2015: 187
LILACS				
	TECNOLOGIA (CLORETO DE IVABRADINA)	INDICAÇÃO (INSUFICIÊNCIA CARDÍACA)	ESTRATÉGIA DE BUSCA COMPLETA	
TERMOS DEMANDANTE	ivabradine	("heart failure" OR "Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca")	("heart failure" OR "Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca") AND ("ivabradine")	EM MARÇO DE 2015: 2 EM NOVEMBRO DE 2015: 2
TERMOS ADICIONAIS (DGITS/MS)	ivabradina	-	("heart failure" OR "insuficiência cardíaca" OR "insuficiencia cardíaca") AND ("ivabradine" OR "ivabradina")	EM NOVEMBRO DE 2015: 3
CRD				
TERMOS DEMANDANTE	ivabradine	heart failure	"Ivabradine" AND "Heart Failure"	EM MARÇO DE 2015: 7 EM DEZEMBRO DE 2015: 7
TERMOS ADICIONAIS (DGITS/MS)	-	-	ivabradine	EM DEZEMBRO DE 2015: 10
EMBASE				



TERMOS DEMANDANTE (FILTRO PARA ECR)	ivabradine	heart failure	'heart failure'/exp AND 'ivabradine'/exp AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial')	EM MARÇO DE 2015: 129
TERMOS ADICIONAIS (DGITS/MS)	-	-	-	NÃO FOI CONDUZIDA UMA NOVA BUSCA
COCHRANE				
TERMOS DEMANDANTE	ivabradine	heart failure	"heart failure" AND ivabradine	EM MARÇO DE 2015: 1 EM DEZEMBRO DE 2015: 2
TERMOS ADICIONAIS (DGITS/MS)	-	-	ivabradine	EM DEZEMBRO DE 2015: 6
CLINICAL TRIALS				
TERMOS DGITIS/MS	ivabradine	-	ivabradine	EM DEZEMBRO DE 2015: 15 . (SOMENTE ESTUDOS COMPLETOS)

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database; AID=2299, Source=Scripps Research Institute Molecular Screening Center, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/assay.cgi?aid=2299> (accessed Feb. 22, 2011)
2. Drugs.com [Internet]. Ivabradine Information from Drugs.com
3. Clarke; Shah; Sharma, 2011
4. Mills *et al.*, 2013

Com exceção da EMBASE® (N=129 – estudos clínicos randomizados), na qual não foram conduzidas novas buscas, foram identificados 341 artigos em comparação com os 296 recuperados pelo demandante em março de 2015. Além das bases sugeridas pelo demandante conduziu-se também busca na base de registro de estudos clínicos – *Clinical Trials* -, na qual foram recuperados 15 registros de estudos clínicos completos envolvendo ivabradina (Figura 3).

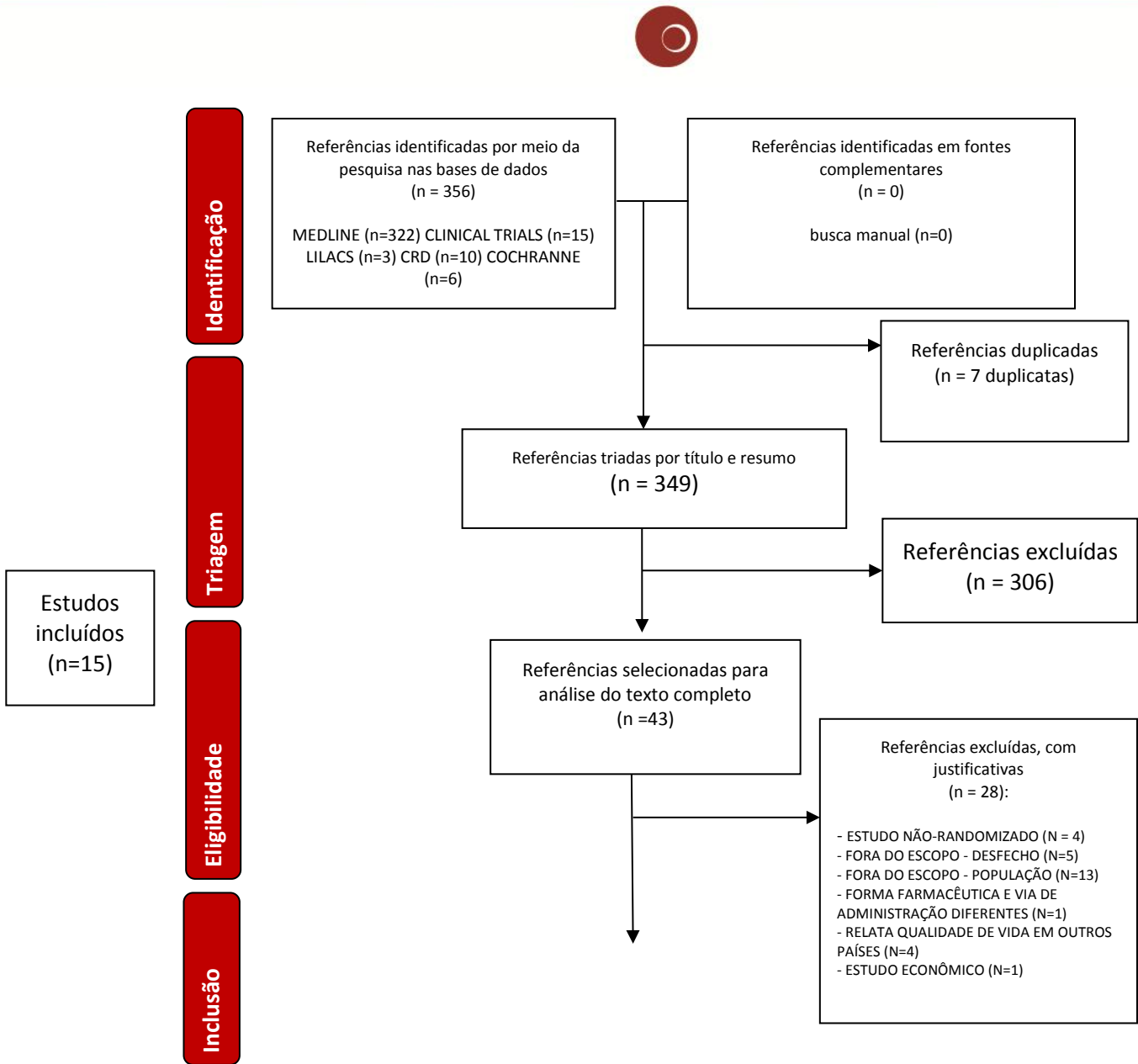


Figura 3 – Fluxo de seleção de estudos



Entre os estudos avaliados foram selecionados 15 artigos, os quais foram sistematizados por desfecho e apresentados a seguir. Foram identificados sete desfechos de eficácia entre os artigos selecionados, mortalidade por causas cardiovasculares, hospitalização, remodelamento cardíaco, frequência cardíaca e variação da frequência cardíaca, pós-carga ventricular, biomarcadores para insuficiência cardíaca e função renal.

Entre os estudos recuperados há somente um estudo clínico de grande porte (SHIFT, Swedberg e col. 2010), de forma que os outros são, em sua maioria, análises de subgrupos ou subestudos desse estudo original ou estudos menores que avaliam desfechos intermediários. Desde a publicação do estudo SHIFT não foram publicados outros estudos de grande porte envolvendo o uso de ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca.

A qualidade dos desfechos foi avaliada por meio do programa GRADE PRO GDT®. A qualidade dos estudos que se basearam em análise de subgrupos foi avaliada por meio da metodologia proposta por Guyatt e col. (2011)⁴. Não foram avaliados estudos que relatam qualidade de vida e capacidade física e que foram conduzidos em outros países, que avaliam indicações *off label* do medicamento e que avaliam populações fora do PICO proposto pelo proponente. Por fim, discute-se a segurança do medicamento.

A. AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA

A.1. MORTALIDADE

O estudo de Swedberg e col. (2010) é o único no qual se avaliaram desfechos de mortalidade. Importante reconhecer que por se tratar de um estudo guiado pela ocorrência do primeiro evento (mortalidade ou hospitalização) e não pelo número total de eventos e que geralmente a morte é precedida de hospitalização, é possível que o número total de mortes seja maior que o captado pelo estudo. Investigaram-se três desfechos de mortalidade em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica (FE \leq 35%) moderada a severa, disfunção ventricular esquerda (N=6.505 com resultados finais) e frequência cardíaca maior que 70 bpm. O desfecho primário composto incluía um componente de mortalidade por causas

⁴ GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidenced inconsistency. Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 1294e1302



cardiovasculares e os secundários eram de mortalidade por todas as causas e mortalidade por insuficiência cardíaca. O uso de ivabradina (2,5 a 7,5 mg, duas vezes ao dia) associada a betabloqueadores por pouco menos de 2 anos não diminuiu a probabilidade de que ocorressem os eventos de mortalidade por causas cardiovasculares e nem mortalidade por todas as causas quando se comparou ao uso de placebo associado a betabloqueadores (HR 0,91; IC 95% 0,80 a 1,03, $p=0,128$ e HR 0,90; IC 95% 0,80 a 1,02, $p=0,092$, respectivamente). A análise dos valores absolutos do desfecho mortalidade por causas cardiovasculares ao longo do intervalo de confiança calculado para a amostra revela a probabilidade de que o uso do medicamento possa diminuir o número de eventos em 28 ou aumentar em 4 (Tabela 3), o que representaria cursos de ação clínica bem diferentes caso cada uma das extremidades do intervalo fosse considerada isoladamente. O mesmo ocorre com a mortalidade por todas as causas, que não deve ser considerado um desfecho crítico em insuficiência cardíaca porque não reflete o efeito do tratamento na doença específica. Apesar do uso de ivabradina associado a betabloqueadores ter diminuído significativamente a probabilidade de morte por insuficiência cardíaca (redução de 26% - IC 95% 42 a 6%) em relação ao placebo em associação a betabloqueadores (HR 0,74; IC 95% 0,58 a 0,94; $p=0,014$) (NNT 83, IC 52 a 333) o número de eventos que ocorreram durante o tempo do estudo é muito pequeno, 113 (3%) no grupo que recebeu ivabradina versus 151 (5%) no grupo placebo, trata-se de um desfecho secundário e o intervalo de confiança é mais amplo, sugerindo que há possibilidade de que esse efeito esteja sobrestimado. Além disso, as taxas de perda de seguimento (2,31 a 1,81%) ficaram muito próximas das taxas de ocorrência do evento, o que pode também constituir um importante fator de incerteza sobre a magnitude do efeito. A qualidade da evidência para cada desfecho é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 – Avaliação da qualidade da evidência – resultado GRADE para desfechos de mortalidade

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ivabradine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Cardiovascular death (follow up: median 22.9 months; assessed with: HR)												



Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ivabradine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 Swedberg et al. (2010)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	449/3241 (13.9%)	491/3264 (15.0%)	HR 0.91 (0.80 to 1.03)	13 fewer per 1000 (from 4 more to 28 fewer)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	CRITICAL
All-cause mortality (follow up: median 22.9 months; assessed with: HR)												
1 Swedberg et al. (2010)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^{1,2}	none	503/3241 (15.5%)	552/3264 (16.9%)	HR 0.90 (0.80 to 1.02)	16 fewer per 1000 (from 3 more to 31 fewer)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	IMPORTANT
Death from heart failure (follow up: median 22.9 months; assessed with: HR)												
1 Swedberg et al. (2010)	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{1,2,3}	none	113/3241 (3.5%)	151/3264 (4.6%)	HR 0.74 (0.58 to 0.94)	12 fewer per 1000 (from 3 fewer to 19 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL

A.2. HOSPITALIZAÇÃO

Foram selecionados dois estudos por meio dos quais foram investigados desfechos relacionados à admissão hospitalar (Swedberg *et al.*, 2010 e Borer *et al.*, 2012). O estudo de Swedberg e colaboradores, descrito em detalhes nesse relatório, é um estudo clínico randomizado que incluiu 6.505 indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica moderada a severa e que já haviam sido admitidos uma única vez ao hospital por piora no quadro de insuficiência cardíaca. Por meio desse estudo foram avaliados o desfecho primário admissão hospitalar por piora em insuficiência cardíaca e os desfechos secundários admissão hospitalar por todas as causas e por problemas cardiovasculares. O estudo de Borer e colaboradores, descrito nesse relatório, é uma análise de subgrupo *post hoc* do estudo do grupo de Swedberg utilizada para investigar o efeito de ivabradina na frequência de admissões hospitalares após a primeira admissão hospitalar durante o tempo de seguimento do estudo (admissões hospitalares totais). Dessa forma, a análise foi focada em participantes que foram admitidos



pelo menos duas vezes ao hospital, uma vez que para inclusão no estudo original se exigia uma admissão hospitalar prévia.

Constatou-se por meio de evidência de alta qualidade (estudo de Swedberg) que o uso de ivabradina associada a betabloqueadores por período médio de 22,9 meses foi associado a uma diminuição significativa (diminuição de 26%) nas admissões hospitalares por piora em insuficiência cardíaca (HR 0,74; IC 95% 0,66 a 0,83, $p < 0,0001$) em relação a betabloqueador isolado, o que em termos absolutos geraria uma diminuição média de 49 internações por piora no quadro de insuficiência cardíaca a cada 1000 indivíduos tratados **no período avaliado** (intervalo de confiança 32 a 65 menos internações a cada 1000 tratamentos) (NNT 20, IC 15 a 31) (Tabela 4).

O uso desse medicamento em associação a betabloqueador também foi associado a uma diminuição significativa de 11% e 15% em admissões hospitalares por todas as causas (HR 0,89; IC 95% 0,82 a 0,96; $p = 0,003$) e por problemas cardiovasculares (HR 0,85 IC 95% 0,78 a 0,92; $p = 0,0002$) em relação a betabloqueador isolado. Em termos absolutos diminuíram-se em 36 (13 a 59) e 43 (22 a 64) o número de internações por todas as causas e por causas cardiovasculares a cada 1000 tratamentos ofertados **no período avaliado**. Entretanto, por se tratarem de desfechos secundários geram uma maior incerteza quanto à confiabilidade do efeito (Tabela 4).

Importante ressaltar que como o medicamento não evita mortalidade e as evidências sobre evitar a progressão da doença são frágeis, esses pacientes em uso de ivabradina serão, se considerarmos um período de tempo maior que o tempo de acompanhamento do estudo, em algum momento internados. Dessa forma o uso do medicamento adia a internação, mas não evita que ocorram indefinidamente.

Segundo Borer e colaboradores o uso de ivabradina com betabloqueadores foi associado a uma taxa de hospitalização (total) por piora da insuficiência cardíaca de 0,75 vezes menor que a taxa no grupo que não recebeu esse medicamento durante no período de 22,9 meses (IRR=0,75, IC 95%, 0,65 a 0,87, $P = 0,0002$). Resultados semelhantes foram encontrados para participantes de maior risco com frequência cardíaca na linha de base maior 75 bpm (IRR=0,73, IC 95%, 0,61 a 0,87, $P = 0,0006$). Dessa forma, os resultados mostram que há um aumento no tempo até a primeira e depois até as hospitalizações subsequentes no grupo em uso de ivabradina. Hospitalizações por outras causas que não insuficiência cardíaca não aumentaram em função do uso de ivabradina (IRR=0,92, IC 95%, 0,83 a 1,02, $P = 0,12$). Por meio desse estudo de recorrência Borer e colaboradores mostraram que o número de eventos totais de admissão hospitalar por piora do quadro de IC foi maior, 2113, que o número de



pacientes que apresentaram esse desfecho como primeiro evento, 1186, como divulgado no estudo primário de Swedberg (Tabela 5).

A.3. REMODELAMENTO CARDÍACO

O remodelamento cardíaco é um fator prognóstico bem estabelecido em insuficiência cardíaca e sua reversão está associada ao efeito benéfico de beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina. O efeito da associação de ivabradina ao tratamento com betabloqueadores na reversão desse processo foi avaliado em somente um estudo, de Tardiff e colaboradores (2011). Trata-se de um subestudo conduzido paralelamente ao de Swedberg e colaboradores (2010) com parte da população do estudo original e por meio do qual se avaliaram parâmetros de funcionamento cardíaco que conhecidamente se correlacionam ao remodelamento cardíaco. O desfecho primário foi a mudança no parâmetro índice de volume sistólico final (IVSF) no período de oito meses em indivíduos que faziam o uso de ivabradina associada a beta-bloqueadores em relação àqueles que faziam o uso de beta-bloqueadores. Desfechos secundários foram os parâmetros índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo não-indexados e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Foram conduzidas análises de regressão *post hoc* para identificar o efeito desses parâmetros nos desfechos estabelecidos no estudo original de Swedberg (internação e mortalidade). O IVSF reduziu significativamente no grupo que fez o uso de ivabradina em associação com betabloqueadores após oito meses ($-7 \pm 16,3$ versus $-0,9 \pm 17,1$ mL/m²; diferença (DP), $-5,8$ (1,6), IC 95% $-8,8$ a $-2,7$; $P < 0,001$) e, além disso, mais indivíduos que fizeram uso do medicamento experimentaram uma redução de 15% ou mais nesse índice. Todos os outros parâmetros avaliados sofreram melhorias com o uso de ivabradina, incluindo um aumento significativo na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em relação ao grupo que fez o uso isolado de betabloqueadores. Já o efeito da melhoria desses parâmetros em desfechos de mortalidade e hospitalização não tem significância estatística uma vez que o número de eventos (mortalidade ou hospitalização) registrados durante oito meses, tempo de seguimento do estudo de Tardiff, foi muito baixo, o que inviabiliza qualquer conclusão a esse respeito.

Tabela 4 – Avaliação da qualidade da evidência – resultado GRADE para desfechos de admissão hospitalar



Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ivabradine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Admissão hospitalar por piora na insuficiência cardíaca (follow up: median 22.9 months; assessed with: HR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	514/3241 (15.9%)	672/3264 (20.6%)	HR 0.74 (0.66 to 0.83)	49 fewer per 1000 (from 32 fewer to 65 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Admissão hospitalar por todas as causas (follow up: median 22.9 months; assessed with: HR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	1231/3241 (38.0%)	1356/3264 (41.5%)	HR 0.89 (0.82 to 0.96)	36 fewer per 1000 (from 13 fewer to 59 fewer)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	CRITICAL
Admissão hospitalar por problemas cardiovasculares (follow up: median 22.9 months; assessed with: HR)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	977/3241 (30.1%)	1122/3264 (34.4%)	HR 0.85 (0.78 to 0.92)	43 fewer per 1000 (from 22 fewer to 64 fewer)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	CRITICAL

A.4. FREQUENCIA CARDÍACA, VARIAÇÃO DA FREQUENCIA CARDÍACA E PÓS-CARGA VENTRICULAR

A variação da frequência cardíaca é um parâmetro bem estabelecido de avaliação do desempenho da regulação autonômica no nodo sinusal e é considerado um fator prognóstico importante em insuficiência cardíaca. Já a turbulência da frequência cardíaca é um fator de estratificação de risco utilizado como preditor de morte súbita cardíaca após infarto do miocárdio e também na identificação de indivíduos em risco de desenvolver eventos arrítmicos sérios e naqueles com disfunção do ventrículo esquerdo.



Tabela 5 – Critérios para o julgamento da credibilidade das análises de subgrupos

CRITÉRIO	ESTUDOS							
	Subgrupo: participantes que foram admitidos pelo menos duas vezes ao hospital. (BORER <i>et al.</i> , 2012)	Subgrupos; comorbidades (BÖHM <i>et al.</i> , 2015-B)	Pressão sanguínea sistólica (KOMAIDA <i>et al.</i> , 2014)	Presença de bloqueio do ramo esquerdo (REIL <i>et al.</i> , 2013-B)	Frequência cardíaca na linha de base (BÖHM <i>et al.</i> , 2010)	Frequência cardíaca na linha de base (BÖHM <i>et al.</i> , 2013)	Dose de betabloqueador (SWEDBERG <i>et al.</i> , 2012)	Idade (TAVAZZI <i>et al.</i> , 2013)
A variável analisada no subgrupo é uma característica especificada na linha de base (ou após a randomização)?	Após a randomização (X)	Após a randomização (X)	Após a randomização (X)	Após a randomização (X)	Característica específica da linha de base (V)	Após a randomização (X)	Após a randomização (X)	Característica específica da linha de base (V)
A hipótese para a diferença entre os subgrupos surgiu de análise de um mesmo estudo ou entre estudos diferentes?	Análise de um mesmo estudo (V)	Análise de estudos diferentes (X)	Análise de estudos diferentes (X)	Análise de estudos diferentes (X)	Do mesmo estudo (V)	Do mesmo estudo (V)	Análise de estudos diferentes (X)	Do mesmo estudo (V)
Análise estatística sugere que o acaso é uma explicação pouco provável para as diferenças nos subgrupos?	Não fica claro no estudo (X)	Não. O acaso pode explicar o efeito com valores de p altos para interação (X)	Não. O acaso pode explicar o efeito com valores de p altos para interação (X)	Não. O acaso pode explicar o efeito com valores de p altos para interação (X)	Não são mostrados os testes de interação no estudo. Não fica claro (X)	Não. O acaso pode explicar o efeito com valores de p altos para interação para a maioria dos subgrupos (X)	Não. O acaso pode explicar o efeito com valores de p altos para interação (X)	Não. O acaso pode explicar o efeito com valores de p altos para interação (X)
A hipótese foi formulada antes ou após a análise dos resultados do estudo. Uma previsão da direção do efeito foi incluída na hipótese inicial e confirmada após a análise de subgrupo?	Formulada após a análise (X)	Formulada após a análise (X)	Formulada após a análise (X)	Formulada após a análise (X)	Formulada antes da análise (V)	Formulada após a análise (X)	Formulada após a análise (X)	Formulada antes da análise (V)
A hipótese testada na análise de subgrupos foi uma entre um	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)	Não. Foram testadas várias hipóteses (X)



número pequeno de hipóteses testadas?								
As diferenças nos efeitos para os subgrupos são consistentes (mantêm-se) entre estudos e desfechos importantes?	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)	Mantém-se em relação aos desfechos do estudo original, mas não há registro de outros estudos (v)
A hipótese de diferença pode ser explicada por evidência externa?	Sim, a frequência de admissão hospitalar aumenta após a primeira internação em pacientes com IC (v)	Sim, comorbidades aumentam a mortalidade e hospitalização (v)	Sim, aumento da pressão sistólica está relacionada a melhores desfechos em IC (v)	Sim, aumento da mortalidade está relacionada a presença de bloqueio do ramo esquerdo (v)	Sim, aumento da mortalidade está relacionada a aumento de frequência cardíaca (v)	Sim, aumento da mortalidade está relacionada a aumento de frequência cardíaca (v)	Sim, o tratamento com betabloqueador fora da dose-alvo preconizada pode não ser eficaz (v)	Sim, a idade mais avançada é fator de pior prognóstico em IC (v)

Em subestudo (N=501) acoplado ao estudo principal de Swedberg e colaboradores (2010), o uso de ivabradina nas doses de 2,5; 5 ou 7,5 mg duas vezes ao dia em associação a betabloqueadores por oito meses foi associado a uma diminuição significativa da frequência cardíaca ao acordar, ao sono, medida no consultório e a média de 24 horas ($p < 0,0001$) em relação ao grupo que fazia uso de betabloqueadores. Todos os índices utilizados para avaliar a variação de frequência cardíaca melhoraram após oito meses no grupo que recebeu ivabradina, enquanto permaneceram inalterados no grupo placebo (Figura 2). Nesses indivíduos não foram identificadas modificações significativas na turbulência da frequência cardíaca quando quantificada pelos parâmetros numéricos início da turbulência (TO) e curva da turbulência (TS) (para TO $p = 0,22$; para TS $p = 0,31$, quando se comparam grupo ivabradina e placebo na linha de base e oito meses após o início do estudo) (BÖHM *et al.*, 2015-A). Utilizando informações do mesmo subestudo Reil e colaboradores (2013-A) avaliaram o efeito de ivabradina associada a betabloqueadores em parâmetros matemáticos de funcionamento cardiovascular (estudo descrito em detalhes nesse relatório), com o objetivo de estimar de forma indireta sua influência na pós-carga ventricular e acoplamento ventrículo arterial em indivíduos que não foram diagnosticados com doença valvar. O uso de ivabradina por oito meses nas doses de 2,5; 5 ou 7,5 mg duas vezes ao dia foi associado a uma diminuição na pós-carga ventricular associada a uma manutenção da resistência periférica total, formando a hipótese de que houve uma melhoria na complacência arterial total e acoplamento ventrículo



arterial. Dessa forma esses resultados sugerem que a utilização de ivabradina favoreceria o funcionamento ventricular, melhorando parâmetros como variação da frequência cardíaca e pós-carga ventricular. Entretanto esses resultados se baseiam em medidas indiretas, os subestudos envolveram um número menor de indivíduos que o estudo original, a magnitude do efeito de ivabradina em relação ao placebo não é muito expressiva para esses desfechos e dessa forma o poder estatístico para detectar com precisão essas modificações pode estar diminuído.

A.5. BIOMARCADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O estudo observacional de Yildiz e colaboradores (2015) foi utilizado para avaliar o efeito da associação de ivabradina à terapia otimizada de insuficiência cardíaca sistólica crônica em biomarcadores para a doença. Por meio do estudo foi possível associar o uso desse medicamento por seis meses, na dose média de 10,3 mg por dia, a diminuições significativa nos níveis séricos dos biomarcadores cistatina C ($2,10 \pm 0,73$ vs. $1,50 \pm 0,44$, $p < 0,001$), CA125 ($30,09 \pm 21,08$ U/mL vs. $13,22 \pm 8,51$ U/mL, $p < 0,001$) e NT-proBNP ($1.353,02 \pm 1.453,77$ vs. $717,81 \pm 834,76$ pg/mL, $p < 0,001$) quando se comparam esses níveis na linha de base e após seis meses no grupo intervenção. A evidência, entretanto, é de baixa qualidade uma vez que se tratam de desfechos substitutos cuja relação com desfechos clínicos ainda não está bem estabelecida e não foram considerados no estudo a influência de fatores que conhecidamente alteram esses parâmetros tais como obesidade, idade e taxa de filtração glomerular (Tabela 6).



Tabela 6 – Avaliação da qualidade da evidência – resultado GRADE para desfecho biomarcadores de insuficiência cardíaca

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ivabradine	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Biomarcadores (follow up: 6 months)												
1	observational studies	not serious	not serious	very serious ¹	very serious ²	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect			-		⊕○○○ ○ VERY LOW	NOT IMPORTANT

A.6. FUNÇÃO RENAL

Associação entre o uso combinado de ivabradina e betabloqueadores e a função renal de pacientes sem doença renal grave e com insuficiência cardíaca sistólica foi avaliada por meio de um único estudo, o de Voors e colaboradores (2014), que se baseia em uma análise *post hoc* do estudo de Swedberg e colaboradores (2010). O uso desse medicamento não foi associado a uma piora ou alteração na função renal quando se avaliaram esses parâmetros nos grupos placebo e ivabradina não ajustados ($p=0,36$) e ajustados para frequência cardíaca na linha de base ($p=0,64$). O uso também não foi associado a alterações diferenciais na probabilidade de ocorrência do desfecho primário composto do estudo original quando se avalia sua incidência entre grupos com diferentes taxas de filtração glomerular, agindo o medicamento de forma independente do funcionamento renal dos participantes ($p=0,89$ para probabilidade de ocorrência do desfecho primário entre grupos com diferentes taxas de filtração glomerular).



B. ANÁLISE DE SUBGRUPOS DO ESTUDO DE SWEDBERG E COLABORADORES (SHIFT)

Várias características da população que participou do estudo SHIFT foram exploradas em análises de subgrupos, entre as quais algumas são *post hoc* e outras pré-especificadas. Foram selecionados sete estudos por meio dos quais se avaliaram as seguintes características no efeito de ivabradina: carga de comorbidades (BÖHM *et al.*, 2015-B); pressão sanguínea sistólica (KOMAIDA *et al.*, 2014); presença de bloqueio do ramo esquerdo (REIL *et al.*, 2013-B); frequência cardíaca na linha de base (BÖHM *et al.*, 2010; BÖHM *et al.*, 2013); dose de betabloqueador (SWEDBERG *et al.*, 2012) e idade (TAVAZZI *et al.*, 2013). Por meio de análises não pré-especificadas ou *post hoc* sugere-se que a presença de diferentes cargas de comorbidades (nenhuma, de uma a duas ou mais de três) incluindo também bloqueio de ramo esquerdo não interferem em nenhum dos desfechos avaliados no estudo original de Swedberg. Da mesma forma a pressão arterial na linha de base não interferiu em nenhum dos desfechos investigados no estudo original. O efeito identificado para os subgrupos possui a mesma direção, ou diminuição da probabilidade de ocorrência de um evento internação ou mortalidade, que o efeito identificado no estudo original, entretanto, por se tratarem de análises não pré-especificadas esses efeitos devem ser confirmados por estudos clínicos prospectivos.

Böhm e colaboradores avaliaram a influência da frequência cardíaca no efeito de ivabradina por meio de uma análise subgrupo pré-especificada e em seguida uma reanálise *post hoc* das informações geradas no estudo principal. Na primeira análise identificou-se que quando comparado ao placebo o efeito de ivabradina no desfecho primário do estudo SHIFT e seus componentes somente assume significância estatística em subgrupos com frequências cardíacas na linha de base maiores que 75 a 80 bpm. Entretanto, como os intervalos de confiança dos efeitos determinados para cada subgrupo são interponentes, há chance de que isso ocorra em função do acaso. Tendo como parâmetro essa faixa de frequências cardíacas na linha de base (75 a 80 bpm) os autores reavaliaram os desfechos do estudo original agrupando os participantes por $FC \geq 75$ bpm e < 75 bpm na linha de base. Para o grupo com $FC \geq 75$ bpm pode-se observar redução estatisticamente significativa em todos os desfechos avaliados no estudo original SHIFT em relação ao grupo placebo, o que não ocorreu para nenhum desfecho no grupo com $FC < 75$ bpm. A magnitude do efeito foi maior que para a população total com redução de 24% na probabilidade de ocorrência do desfecho primário versus 18% no estudo original e 30% versus 24% para admissão hospitalar por piora em insuficiência cardíaca. Para esse subgrupo o componente de mortalidade assume significância estatística, o que não ocorre no estudo original. De acordo com os autores a magnitude dessas reduções foi



proporcional à frequência cardíaca atingida após 28 dias de tratamento e sugere que o medicamento seria mais benéfico em indivíduos com $FC \geq 75$ bpm na linha de base, entretanto, por se tratar de uma análise *post hoc* este efeito deve ser confirmado em estudo prospectivo.

A investigação da porcentagem da dose-alvo de betabloqueador utilizada durante o estudo em associação com ivabradina em quatro subgrupos (<25%; 25 a <50%; 50 a <100% e 100% da dose) revelou que apesar de se identificar uma tendência de menor efeito nos subgrupos em uso de doses maiores que pelo menos 50% da dose-alvo quando se comparam aos grupos placebos correspondentes, essa diferença não se confirma quando se comparam os subgrupos entre si em teste de interação. Dessa forma, não fica claro se o medicamento traria mais benefício para indivíduos em uso de doses 50% menores que a dose-alvo de betabloqueadores.

Com relação à idade dos participantes do estudo, não foram observadas diferenças no efeito (desfechos primário composto e secundários do estudo original) de ivabradina quando avaliado em subgrupos com diferentes faixas etárias.

C. ESTUDO CONDUZIDO NO INCOR – HCFMUSP

Entre 2012 e 2015, 48 pacientes receberam prescrição de ivabradina ($8,4 \pm 3$ mg) e a evolução desses indivíduos foi avaliada retrospectivamente por meio da análise de seus prontuários no último ano do estudo. No final do período 42 pacientes estavam vivos, de forma que 3 evoluíram para óbito e outros 3 foram submetidos a transplante cardíaco. Nesse tempo houve nove internações e em uma porcentagem observou-se melhora na classe funcional. Até onde se sabe é o único estudo com esse tipo de medicamento na população brasileira e, portanto importante fonte de informações de vida real a respeito do uso do medicamento no serviço. Essa contribuição poderia ser ampliada por meio do pareamento com prontuários de pacientes com características semelhantes e que não usaram ivabradina a fim de seja possível analisar desfechos relevantes e identificar possíveis diferenças. Outra contribuição importante que poderia advir do estudo é a informação sobre número de doentes com IC tratados no serviço no período do estudo para servir como estimativa da necessidade de ivabradina na vida real.



D. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE IVABRADINA

No estudo SHIFT de Swedberg foram incluídos 6.505 pacientes dentre os quais 3.241 fizeram uso de ivabradina na dose média de 6,4 mg (DP 1,6 mg) duas vezes ao dia até o 28º dia e depois 6,5 mg (DP 1,6 mg) duas vezes ao dia por mais um ano. Os principais efeitos adversos observados entre todos os participantes e que mais comumente causaram a retirada de um participante do estudo foram bradicardia sintomática e assintomática, fibrilação atrial, fosfenos⁵ e turvação da visão. Todos esses eventos ocorreram em proporções maiores no grupo que recebeu ivabradina. A bradicardia foi a causa da saída permanente de 48 pacientes no grupo ivabradina e 10 no placebo. Os efeitos visuais ocorreram em 89 indivíduos que fizeram uso do medicamento e sete no grupo placebo.

Em revisão sistemática e metanálise Martin e colaboradores (2014) analisaram 7 estudos que em conjunto incluíram 17.635 indivíduos tratados com ivabradina com tempo de acompanhamento médio de 1,65 anos a fim de avaliar a relação entre o uso desse medicamento e a incidência de fibrilação atrial. Foram incluídos estudos para avaliar ivabradina em diversas indicações inclusive a indicação avaliada nesse relatório (Figura 4).

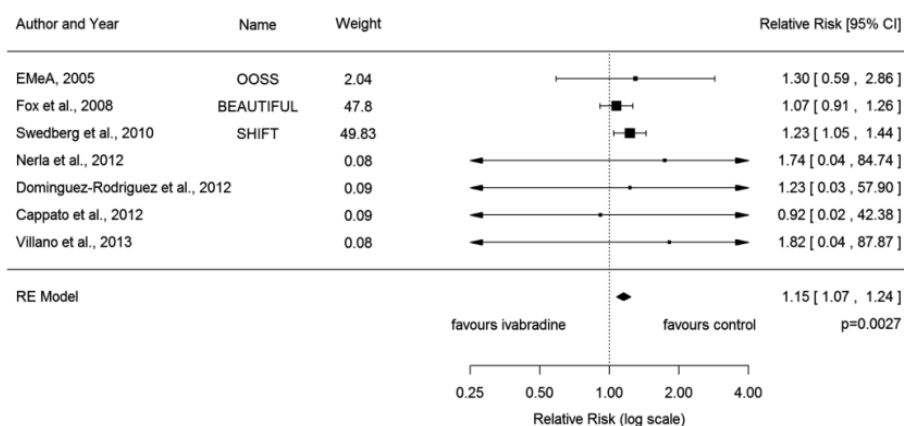
Table 1 Eligible trials for which AF data were sought

Author	Year	Acronym	Number of participants	Indication	Control	Ivabradine dose (bid)	AF data source
Tardif <i>et al</i> ¹⁴	2005	INITIATIVE	939	Angina	Atenolol	7.5 mg/10 mg	Included in OOSS
Ruzyllo <i>et al</i> ¹⁵	2007		1195	Angina	Amlodipine	7.5 mg/10 mg	Included in OOSS
Fox <i>et al</i> ¹⁶	2008	BEAUTIFUL	10 907	Heart Failure	Placebo	5 mg/7.5 mg	EMeA
Tardif <i>et al</i> ¹⁶	2009	ASSOCIATE	889	Angina	Placebo	5 mg/7.5 mg	No data
Fasullo <i>et al</i> ¹⁷	2009		155	Anterior STEMI	Metoprolol	5 mg/7.5 mg	No data
Swedberg <i>et al</i> ³	2010	SHIFT	6492	Heart Failure	Placebo	2.5–7.5 mg	Original paper
Nerla <i>et al</i> ¹⁸	2012		61	Type II diabetes	Atenolol/placebo	5 mg	Personal communication
Dominguez-Rodriguez <i>et al</i> ¹⁹	2012		27	NSTE-ACS	Placebo	5 mg	Personal communication
Cappato <i>et al</i> ²¹	2012		21	IST	Placebo	5 mg	Personal communication
Villano <i>et al</i> ²²	2013		46	Microvascular angina	Ranolazine/placebo	5 mg	Personal communication
EMeA	2005	OOSS	3936		Atenolol/amlodipine/placebo	5–10 mg	EMeA

The AF data for the INITIATIVE study and from Ruzyllo *et al* were not available separately, but were included in the OOSS from the EMeA with three other studies. AF, atrial fibrillation; bid, twice daily; EMeA, European Medicines Agency; IST, inappropriate sinus tachycardia; NSTE-ACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; OOSS, overall oral safety set; STEMI, ST elevation myocardial infarction.

Trial acronyms: ASSOCIATE: Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. BEAUTIFUL: ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. INITIATIVE: Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. SHIFT: Systolic Heart Failure Treatments with If Inhibitor Ivabradine Trial.

Figura 4 – Estudos avaliados de forma preliminar na metanálise de Martin e colaboradores.



⁵ Efeito transitório de aumento de luminosidade, em uma área restrita do campo visual.



Figura 5 – Risco relativo de fibrilação atrial para cada estudo e resultado da metanálise.

Em comparação aos controles o uso de ivabradina foi associado a um risco relativo de fibrilação atrial de 1,15 vezes (IC 95% 1,07 a 1,24; $p=0,0027$) (aumento de 15% no risco relativo). Pela análise do risco absoluto para desenvolver fibrilação atrial entre os grupos que fizeram o uso de ivabradina e os controles, a utilização de ivabradina foi associada a um NNH de 208 por ano de tratamento (IC 95% de 122 a 666). Entretanto, quando se avaliaram somente estudos nos quais se incluíram indivíduos com frequência cardíaca mais alta (maior que 70 bpm) ou subgrupos de pacientes com frequência cardíaca mais alta o **NNH diminui para 58 (no período de 19 a 22 meses)**, sugerindo um risco maior de desenvolver fibrilação atrial nessa população (maior peso do estudo SHIFT, Figura 5). Segundo os autores a heterogeneidade calculada foi muito baixa, não foi identificado risco de viés de publicação, entretanto, o gráfico de funil aponta para a falta de estudos de médio porte, o que ocorreu em função da não disponibilização de informações a respeito de fibrilação atrial para alguns dos estudos (de médio porte) incluídos na análise preliminar.

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS UTILIZADOS PARA ANÁLISE DE EFICÁCIA

Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. ESTUDO SHIFT - Swedberg *et al.*, 2010

Estudo de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (677 centros, 37 países) foi delineado para avaliar a eficácia e segurança de ivabradina em indivíduos com insuficiência cardíaca moderada a severa e disfunção ventricular esquerda. Os indivíduos recrutados (N=6.505 com resultados finais) eram em sua maioria homens, caucasianos, com idade média de 60,4 anos, em ritmo sinusal, com frequência cardíaca de repouso maior que 70 bpm (média de 79,9), insuficiência cardíaca sistólica com quatro ou mais semanas de duração, admissão prévia em hospital em função de piora da insuficiência cardíaca nos 12 meses anteriores ao início do estudo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$ (média de 29%), classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) II (49%), III (50%) e IV (2%), com etiologias diversas de IC (maioria por causa isquêmica), exceto as congênitas e doença valvar primária severa. Era necessário que os



participantes estivessem em tratamento otimizado (os participantes faziam uso de betabloqueadores, IECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II, diuréticos e antagonistas dos receptores mineralocorticoides -aldosterona) estável para insuficiência cardíaca de acordo com protocolos de tratamento por pelo menos quatro semanas. Foram excluídos indivíduos que sofreram infarto do miocárdio recente e que faziam uso de marca-passo ou estimulação ventricular ou atrioventricular em operação por mais de 40% do tempo de um dia. De maneira geral, a dose inicial de ivabradina foi de 5 mg duas vezes ao dia, que, no período de 14 dias, foi escalonada até que se alcançassem 7,5 mg duas vezes ao dia. Entretanto, de acordo com a frequência cardíaca dos participantes (bradicardia), optou-se também por manter em 5 mg duas vezes ao dia ou diminuir até 2,5 mg duas vezes ao dia. O ajuste de doses foi mantido por todo o estudo de acordo com o monitoramento da frequência cardíaca dos participantes. O desfecho primário foi um composto de hospitalização por piora no quadro de insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares avaliados durante o período médio de 22,9 meses (tempo até o primeiro evento). O primeiro desfecho secundário foi um composto por morte por causas cardiovasculares ou internação por piora do quadro de IC em indivíduos que faziam uso de pelo menos 50% da dose-alvo de betabloqueador (as doses utilizadas nos estudos pivotais com esses medicamentos) na linha de base. Todos os desfechos foram avaliados com base no tempo para que ocorresse o primeiro evento de interesse, assim como as análises de sobrevida, conduzidas por intenção de tratar. Um modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para o uso de betabloqueadores (sim ou não) foi utilizado para estimar o efeito relativo do tratamento, os intervalos de confiança e os valores de p . Foram construídas curvas de Kaplan-Meier e estimados os números necessários para tratar por um ano para prevenir um evento relacionado ao desfecho primário. Durante o tempo de análise do estudo, a probabilidade de um indivíduo em uso de ivabradina apresentar morte por causas cardiovasculares **ou** internação por piora de insuficiência cardíaca foi menor (18% menor) que em indivíduos que fizeram uso de placebo (HR 0,82; IC 95% 0,75 a 0,90, $p < 0,0001$ – NNT [1 ano] = 26). Entretanto, por se tratar de desfecho composto observou-se que o efeito foi influenciado primordialmente pela diminuição de probabilidade (26% menor) de internação hospitalar por piora em IC (HR 0,74; IC 95% 0,66 a 0,83, $p < 0,0001$), uma vez que não houve diferença significativa na probabilidade de morte por causas cardiovasculares (HR 0,91; 0,80 a 1,03; $p = 0,128$). À exceção do desfecho secundário mortalidade por insuficiência cardíaca, não se observaram diferenças significativas em outros desfechos de mortalidade (por outras causas). Não foram significativas as diferenças entre os grupos placebo e controle em outras



causas de morte, incluindo morte súbita por problemas cardiovasculares. Esse efeito foi mantido na análise da maioria dos subgrupos pré-especificados, quais sejam, idade, sexo, uso de betabloqueadores, causa da insuficiência cardíaca, classe funcional, presença de diabetes ou hipertensão e frequência cardíaca na linha de base, sugerindo não haver entre esses um subgrupo para o qual o medicamento pudesse trazer um maior benefício (Figura 6). Já para o subgrupo composto por indivíduos que recebiam pelo menos 50% da dose-alvo de betabloqueador, o desfecho primário composto não atingiu significância estatística (HR 0,90; IC 95% 0,77 a 1,04; $p=0,155$), enquanto a probabilidade de indivíduos em uso de ivabradina sofrerem internação hospitalar por piora em IC foi significativamente menor que os que usaram placebo, essa diminuição foi ainda menor que na população geral (19% menor no subgrupo vs 26% na população em geral). Os eventos adversos que ocorreram em maior frequência no grupo que recebeu ivabradina foram bradicardia sintomática e assintomática (ambos $p<0,0001$);

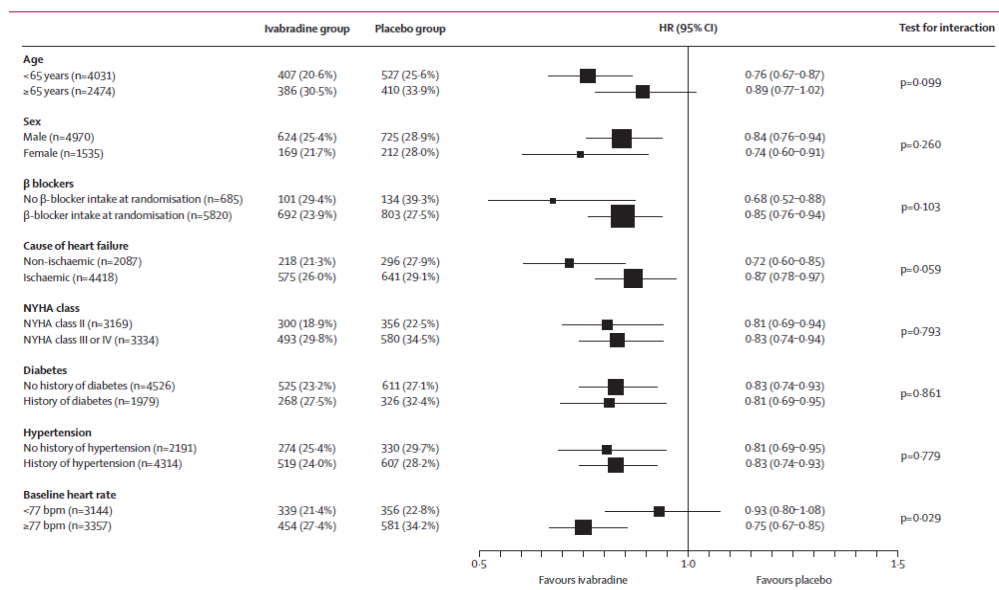


Figure 5: Effect of treatment on primary composite endpoint in prespecified subgroups
Data are number (%) of patients with first events. HR=hazard ratio. NYHA=New York Heart Association. bpm=beats per min.

Figura 6 – Análise dos subgrupos pré-especificados no estudo SHIFT.

Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. Böhm *et al.*, 2015-A

Subestudo conduzido paralelamente ao estudo SHIFT com parte da população original, teve por objetivo avaliar o efeito de ivabradina nas doses de 2,5; 5 ou 7,5 mg duas vezes ao dia associada a betabloqueadores na frequência cardíaca e na variação e turbulência da



frequência cardíaca (turbulência de RR). Foram também avaliados os efeitos do medicamento no ritmo e condução cardíacos. O subgrupo composto por 501 pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca sistólica crônica, nas classes funcionais II, III ou IV (classificação funcional da *New York Heart Association* - NYHA), que permaneceram estáveis por pelo menos quatro semanas antes do início do estudo e que foram admitidos ao hospital pelo menos uma vez nos 12 meses anteriores do início do estudo. Na linha de base os pacientes estavam em ritmo sinusal, documentado por meio de ECG com a frequência cardíaca em repouso maior que 70 bpm e fração de ejeção ventricular menor que 35% por pelo menos três meses antes da inclusão. A frequência cardíaca foi mensurada por meio de eletrocardiograma de 24 horas (ECG Holter) na linha de base e após oito meses do início do estudo e foram calculados os índices de variação da frequência cardíaca (VFC). Observou-se uma diminuição significativa da frequência cardíaca em relação à linha de base ($p < 0,0001$) ao acordar, ao sono, medida no consultório e a média de 24 horas nos indivíduos que fizeram uso de ivabradina e betabloqueadores em relação ao grupo que fazia uso de betabloqueadores. No grupo que recebeu ivabradina se observou mais episódios **de bradicardia** (HR <40 bpm) que no grupo placebo (21,3% vs. 8,5%). As frequências das seguintes anormalidades cardíacas detectadas no ECG Holter não foram estatisticamente diferentes entre os grupos: taquicardia supraventricular ($p=0,59$); fibrilação atrial ($p=0,80$) e ritmo idioventricular acelerado ($p=0,54$). Não se detectou diferença estatística entre os grupos no que diz respeito à frequência de bloqueio atrioventricular emergente e não se relatou nenhum bloqueio de terceiro grau. Todos os índices de variação de frequência cardíaca melhoraram após oito meses no grupo que recebeu ivabradina, enquanto permaneceram inalterados no grupo placebo (Figura 5). Os valores obtidos para os parâmetros numéricos por meio dos quais se quantifica a turbulência da frequência cardíaca ("*turbulence slope*" – curva da turbulência e "*turbulence onset*" – início da turbulência) não apresentaram diferenças significativas quando se compararam os grupos ivabradina e placebo na linha de base e após oito meses de uso de ivabradina (43% vs. 38%, respectivamente; $P = 0,41$) (Figura 7).



Table 6 Autonomic parameters with Holter monitoring in the ivabradine (n = 194) and placebo (n = 181) groups

		Baseline	Δ 8 M-B ^a	E, 95% CI	P-value
SDNN (ms)	Ivabradine	102.6 ± 33.0	21.4 ± 39.9	19.1 (12.3–25.9)	<0.0001
	Placebo	108.3 ± 35.5	0.3 ± 29.4		
SDANN (ms)	Ivabradine	91.9 ± 31.4	19.9 ± 37.8	17.4 (11.0–23.9)	<0.0001
	Placebo	97.3 ± 34.5	0.5 ± 28.6		
RMSSD (ms)	Ivabradine	24.1 ± 12.4	5.0 ± 11.9	4.8 (2.5–7.0)	<0.0001
	Placebo	24.8 ± 10.3	-0.1 ± 12.0		
NNS50 (#)	Ivabradine	5307 ± 6473	1483 ± 6240	1617 (491–2743)	0.0050
	Placebo	5711 ± 5973	-342 ± 6622		
PNN50 (%)	Ivabradine	5.8 ± 8.0	2.8 ± 7.6	3.0 (1.5–4.4)	<0.0001
	Placebo	6.0 ± 6.6	-0.2 ± 7.7		
TP (ms ²)	Ivabradine	11621 ± 7466 ^b	5627 ± 10402 ^b	5124 (3394–6853)	<0.0001
	Placebo	12984 ± 8742 ^b	98 ± 6666		
ULF (ms ²)	Ivabradine	10722 ± 6939 ^b	5261 ± 9920	4781 (3135–6428)	<0.0001
	Placebo	12053 ± 8366 ^b	78 ± 6328		
VLF (ms ²)	Ivabradine	582 ± 521	203 ± 610	195 (92–299)	0.0002
	Placebo	618 ± 429	-1 ± 405		
LF (ms ²)	Ivabradine	216.1 ± 291.8	113.3 ± 529.1	101.9 (12.8–191.1)	0.0251
	Placebo	217.1 ± 234.0	11.5 ± 318.6		
HF (ms ²)	Ivabradine	100.8 ± 143.6	49.1 ± 194.6	39.6 (4.6–74.6)	0.0266
	Placebo	96.2 ± 98.3	9.8 ± 143.5		
LF (n.u.)	Ivabradine	0.02 ± 0.02	0.00 ± 0.02	0.00 (-0.00 to 0.01)	-
	Placebo	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.03		
HF (n.u.)	Ivabradine	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.00 (-0.00 to 0.00)	-
	Placebo	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.02		
LF/HF	Ivabradine	2.5 ± 1.6	-0.3 ± 1.4	-0.4 (-0.6 to -0.1)	-
	Placebo	2.7 ± 1.5	-0.1 ± 1.2		
		Baseline	8 months	Δ 8 M-B^a	P-value
TO (%)	Ivabradine	-0.7 ± 1.4	-0.8 ± 1.7	-0.1 ± 1.6	0.22
	Placebo	-0.9 ± 2.1	-0.8 ± 1.6		
TS (ms/RR interval)	Ivabradine	3.7 ± 3.9	4.1 ± 3.6	0.4 ± 3.7	0.31
	Placebo	4.0 ± 5.1	3.9 ± 4.6		

Values are presented as means ± standard deviations.

For time or frequency domain parameters of heart rate variability, the estimate (E) of ivabradine minus placebo effect is shown, with differences between means based on a parametric covariance analysis adjusted for country.

CI, confidence interval; HF, high frequency (0.15–0.4 Hz); LF, low frequency (0.04–0.15 Hz); NNS50, number of interval differences of successive NN intervals >50 ms; n.u., normalized units; PNN50, percentage of interval differences of successive NN intervals >50 ms; RMSSD, root mean square of differences between successive normal-to-normal RR intervals; SDANN, standard deviation of average normal-to-normal RR intervals of 5 min segments of the 24-h recording; SDNN, standard deviation of all normal-to-normal RR intervals recorded over 24 h; TO, turbulence onset; TP, total power (variance of all NN intervals); TS, turbulence slope; ULF, ultra low frequency (<0.003 Hz); VLF, very low frequency (0.003–0.04 Hz).

^aChange from 8 months to baseline.

^bRoot mean square of differences between successive normal-to-normal RR intervals.

Figura 7 – Índices de variação de frequência cardíaca para os grupos ivabradina e placebo na linha de base e após oito meses de tratamento. **Fonte:** Bohm *et al.*, 2015.

Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). Böhm *et al.*, 2015-B

Análise *post hoc* de subgrupo do estudo SHIFT, teve por objetivos identificar possíveis influências do acúmulo de comorbidades em indivíduos com insuficiência cardíaca no desfecho primário composto por mortalidade por causas cardiovasculares e hospitalização por piora na insuficiência cardíaca. Outros desfechos secundários também foram avaliados, tais como hospitalização por insuficiência cardíaca, mortalidade por insuficiência cardíaca e causas cardiovasculares e hospitalizações por causas não vasculares e total. As informações provenientes do estudo principal SHIFT foram sistematizadas da seguinte maneira: agruparam-se as informações provenientes dos pacientes de acordo com o número de comorbidades que possuíam, de forma que se formaram três grupos de análise, um sem nenhuma comorbidade,



um segundo constituído por aqueles com 1 ou 2 comorbidades e um terceiro para alocar quem tinha 3 ou mais. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão, infarto do miocárdio prévio, diabetes e comprometimento da função renal. Em cada grupo incluíram-se pacientes que receberam ivabradina e placebo de forma a compará-los. Entre os desfechos avaliados identificou-se uma diminuição significativa na velocidade com que ocorriam as hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo que recebeu ivabradina em relação ao que recebeu placebo nos três grupos avaliados de forma independente da carga de comorbidades (G1 - HR 0,64 (0,44 a 0,94); G2 - HR 0,72 (0,61 a 0,86) e G3 - HR 0,81 (0,69 a 0,96)). Em relação ao desfecho primário composto (quando analisado de forma conjunta) e outros desfechos secundários avaliados não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos ivabradina e placebo ou essa significância não se manteve em todos os subgrupos avaliados. Não foram identificadas diferenças entre os subgrupos com diferentes cargas de comorbidades quando se avaliaram os efeitos de ivabradina em todos os desfechos avaliados.

Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Böhm *et al.*, 2010.

Análise de subgrupos do estudo SHIFT, foi utilizado para avaliar possível efeito da frequência cardíaca no desfecho primário composto do estudo e outros desfechos secundários do estudo original por meio de um modelo estatístico de regressão ajustado para vários fatores prognósticos. As informações sobre a frequência cardíaca dos participantes do estudo original foram utilizadas para construir uma distribuição de frequências, posteriormente dividida em quintis. Para a construção do modelo estatístico consideraram-se somente os eventos ocorridos após o 28º dia após o início do tratamento. No grupo que recebeu placebo, faixas de frequências cardíacas mais altas foram correlacionadas a risco aumentado de até duas vezes de ser hospitalizado por piora de insuficiência cardíaca ou de mortalidade por problemas cardiovasculares (desfecho primário composto) em relação ao quintil com frequências cardíacas mais baixas (HR 2,34 IC 95% 1,84 a 2,58; $p < 0,0001$). Análise da frequência cardíaca como variável contínua mostrou que cada aumento unitário nesse parâmetro corresponde a incremento de 3% no risco de ocorrência do desfecho primário. O efeito e a magnitude do tratamento puderam ser correlacionados à frequência cardíaca de forma que menor número de eventos relacionados ao desfecho primário e seus componentes e maiores reduções da frequência cardíaca foram observados para os quintis com maior frequência na linha de base em comparação com o grupo placebo. Observou-se uma tendência de diminuição da



incidência de eventos relacionados ao desfecho composto primário nos quintis com maior frequência cardíaca (≥ 70 bpm), entretanto, somente com significância estatística para os quintis com frequência cardíaca acima de 80 bpm. Com relação ao efeito do tratamento nos componentes do desfecho primário constatou-se uma diminuição mais expressiva na frequência de internações hospitalares por insuficiência cardíaca do que em mortalidade por causas cardiovasculares, esse último com significância estatística somente para frequências cardíacas maiores que 87 bpm.

Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Tardiff *et al.*, 2011.

Trata-se de subestudo conduzido paralelamente ao SHIFT com parte da população do estudo principal. O objetivo foi avaliar o efeito de ivabradina no índice do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (IVSF) (desfecho primário) após oito meses de tratamento. Grandes aumentos no IVSF são preditores de desfechos cardiovasculares adversos em indivíduos com disfunção ventricular esquerda, principalmente aqueles com doença coronariana e que sofreram infarto do miocárdio. A principal causa de insuficiência cardíaca nos indivíduos incluídos (N=411) foi por cardiopatia isquêmica. Os participantes faziam tratamento com betabloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora de angiotensina nas doses preconizadas em consensos internacionais e uso concomitante de ivabradina, no grupo controle. Entre os participantes, 29% faziam uso da dose-alvo preconizada de betabloqueadores, enquanto 56% estavam recebendo mais de 50% da dose-alvo desses medicamentos. Não foram identificadas diferenças significativas em fatores de risco cardiovasculares e uso de medicamentos entre os grupos placebo e controle e nem entre o subgrupo selecionado para participar do estudo e o grupo maior que compôs o estudo SHIFT. O IVSF reduziu significativamente no grupo que fez o uso de ivabradina após oito meses ($-7 \pm 16,3$ versus $-0,9 \pm 17,1$ mL/m²; diferença (DP), $-5,8$ (1,6), IC 95% $-8,8$ a $-2,7$; $P < 0,001$) e além disso, mais indivíduos que fizeram uso do medicamento experimentaram uma redução de 15% ou mais no índice. A significância se manteve na análise de subgrupos pré-especificados, tais como aqueles com insuficiência cardíaca de fundo isquêmico ou não-isquêmico, que faziam ou não uso de metade da dose-alvo de betabloqueadores e de forma independente da fração de ejeção na linha de base. Houve também diminuição significativa de outros parâmetros avaliados no estudo (desfechos secundários) tais como índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo (diferença (DP) $-5,5$ mL/m² (1,8); IC 95% $-8,9$ a $-2,0$; $p=0,002$), volumes



diastólico (diferença (DP) $-10,9$ mL (3,4) IC 95% $-17,6$ a $-4,2$; $p=0,001$) e sistólico (diferença (DP) $-11,2$ mL (3,0), IC 95% $-17,1$ a $-5,4$; $p < 0,001$) finais do ventrículo esquerdo não-indexados. Houve aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em indivíduos que fizeram o uso de ivabradina (diferença (DP) 2,7% (0,8); IC 95% 1,3 a 4,2; $p < 0,001$).

Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Borer *et al.*, 2012.

Análise *post hoc* de informações geradas pelo estudo SHIFT a respeito do efeito de ivabradina na frequência de internações (por piora da insuficiência cardíaca, por causas cardiovasculares e por todas as causas) subsequentes à ocorrência da primeira, medida por meio do desfecho composto primário do estudo original (tempo até a primeira internação em função da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares). Após a ocorrência de um desfecho não fatal, os participantes continuavam a receber os medicamentos e permaneciam, dessa forma, em monitoramento até o final do estudo original. A análise foi também conduzida em subgrupo de participantes com frequência cardíaca maior que 75 bpm na linha de base. Os pacientes com maior número de hospitalizações por piora de insuficiência cardíaca possuíam mais marcadores de risco na linha de base que aqueles que não foram hospitalizados. Estavam em estágios mais avançados da doença, possuíam frequência cardíaca de repouso maior, pressão sistólica e diastólica menores, frações de ejeção do ventrículo esquerdo menores, maior uso de antagonistas de mineralocorticoides e diuréticos (estágio sintomático da doença) e quantidade menor de prescrições de betabloqueadores. O uso de ivabradina foi associado a uma taxa de hospitalização por piora da insuficiência cardíaca de 0,75 vezes a taxa do evento no grupo que não recebeu esse medicamento durante o período de 22,9 meses (IRR=0,75, IC 95%, 0,65 a 0,87, $P=0,0002$). Resultados semelhantes foram encontrados para participantes de maior risco com frequência cardíaca na linha de base maior 75 bpm (IRR=0,73, IC 95%, 0,61 a 0,87, $P=0,0006$). Dessa forma, os resultados mostram que há um aumento no tempo até a primeira e depois até as hospitalizações subsequentes no grupo em uso de ivabradina. Hospitalizações por outras causas que não insuficiência cardíaca não aumentaram em função do uso de ivabradina (IRR=0,92, IC 95%, 0,83 a 1,02, $P=0,12$).

Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Böhm *et al.*, 2013.



Estudo de análise dos dados produzidos no estudo SHIFT, por meio do qual se aprofundou a investigação do efeito da frequência cardíaca mensurada na linha de base (≥ 75 bpm e < 75 bpm) no desfecho primário do estudo original, além dos efeitos da variação da frequência cardíaca, mensurada no 28º dia após o início do tratamento e da magnitude da redução da frequência cardíaca mensurada também no dia 28. Foram comparados, por meio de modelos estatísticos ajustados para fatores prognósticos bem estabelecidos para a doença, os efeitos no grupo que recebeu ivabradina com o que recebeu placebo em função da frequência cardíaca na linha de base. Entretanto, não foram comparados por meio de modelos estatísticos os efeitos entre os subgrupos com diferentes frequências cardíacas na linha de base (≥ 75 bpm e < 75 bpm) e que receberam ivabradina a fim de descartar a possibilidade de que essa diferença seja devida ao acaso. No caso da variação da frequência cardíaca foram avaliados os riscos obtidos para grupos em faixas de frequência cardíacas finais menores que 75 bpm em relação ao risco proveniente do grupo com frequências cardíacas maiores que 75 bpm mensuradas no final do estudo. Em relação à magnitude de redução foram avaliados os riscos provenientes dos grupos para os quais se observaram reduções na frequência cardíaca em relação ao risco proveniente do grupo para o qual não se observou nenhuma alteração ao longo do estudo. Foram determinadas as taxas de incidência anuais de eventos no grupo ivabradina de acordo com a magnitude de redução frequência cardíaca e com a variação na redução da frequência. No grupo com FC ≥ 75 bpm, ivabradina induziu uma redução em 24% no desfecho primário em relação ao placebo (HR 0,76, IC 95%; 0,68 a 0,85; $P < 0,0001$) enquanto não houve mudança aparente no grupo com FC < 75 bpm (HR 0,97; IC 95%; 0,82 a 1,16; $P = 0,774$). Entretanto, como os intervalos de confiança obtidos para os subgrupos são interponentes, existe a probabilidade dessa diferença ocorrer em função do acaso. O mesmo acontece quando se avaliam, nos subgrupos, os componentes do desfecho primário, com diminuição significativa de hospitalizações e mortalidade em relação ao grupo placebo somente para o subgrupo com FC ≥ 75 bpm. A maioria dos indivíduos tratados com ivabradina e com FC ≥ 75 bpm migrou para grupos com frequências cardíacas menores que 60 bpm após 28 dias de tratamento. Esse número foi menor no subgrupo com FC < 75 bpm e praticamente nulo nos grupos que receberam placebo. Com relação à magnitude do efeito, observou-se uma menor incidência do desfecho primário composto em participantes que chegaram ao 28º dia com frequências cardíacas menores que 60 bpm independentemente da FC inicial ($<$ ou ≥ 75 bpm). Dessa forma, observou-se uma redução de 52% no risco de incidência do desfecho primário no subgrupo com FC < 60 bpm em relação àquele com FC ≥ 75 bpm ($P < 0,0001$), o que também ocorreu no subgrupo com FC < 75 bpm na linha de base.



Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. Reil *et al.*, 2013-A

Subestudo ecocardiográfico do estudo SHIFT conduzido paralelamente em 89 centros e 21 países, foi utilizado para avaliar a influência de alterações na frequência cardíaca de forma isolada com o uso de ivabradina na pós-carga ventricular e no acoplamento ventrículo arterial em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica com FE $\leq 35\%$ e frequência cardíaca em repouso maior que 70 bpm (N=275). Esses parâmetros foram avaliados no início do estudo e após oito meses de uso do medicamento por meio das seguintes medidas indiretas, a elastância arterial efetiva (Ea) (pós carga e funcionamento arterial), a elastância sistólica final do ventrículo esquerdo (Ees) (contratilidade ventricular) e a complacência arterial total (TAC) (regulação do fluxo sanguíneo). Na linha de base os indivíduos foram divididos em tercios de acordo com frequência cardíaca de apresentação e registraram-se valores decrescentes de volume sistólico (SV), crescentes de Ea associados a menor complacência arterial (TAC) à medida que aumentava a frequência cardíaca de repouso entre os grupos divididos inicialmente. A pressão sistólica final e a pressão de pulso não eram significativamente diferentes entre os grupos inicialmente divididos. Na linha de base esses parâmetros hemodinâmicos de funcionamento do ventrículo esquerdo e de acoplamento ventrículo arterial não diferiam significativamente entre os grupos placebo e intervenção. Após oito meses de uso de ivabradina não se observaram diferenças significativas **em relação ao grupo placebo** nos parâmetros relativos à pressão de pulso, pressão sistólica final e pressão arterial média, assim como na resistência periférica total, elastância sistólica final (Ees) e débito cardíaco. Entretanto, no que diz respeito à elastância sistólica final (Ees), observou-se um aumento nesse parâmetro em relação ao valor obtido na linha de base para o grupo que recebeu ivabradina⁶. Registrou-se diminuição significativa da frequência cardíaca em relação ao placebo e à registrada inicialmente na linha de base acompanhada de aumento significativo do volume sistólico e da complacência arterial total⁷. A elastância arterial efetiva (Ea) e a razão Ea/Ees, parâmetro de avaliação do acoplamento ventrículo arterial, diminuíram significativamente em relação ao placebo e à primeira mensuração na linha de base. A perda do efeito da randomização em função da seleção de pacientes por método não-randomizado e

⁶ Os autores utilizaram dois métodos matemáticos para calcular o valor de Ees e obtiveram respostas diferentes para cada um deles quando se compararam as medidas obtidas na linha de base e após oito meses no grupo que recebeu ivabradina. De acordo com o método de Sunagawa houve um aumento em Ees e, portanto, na contratilidade ventricular, já de acordo com o método de Chen houve um decréscimo em Ees.

⁷ Esse último parâmetro somente apresentou redução significativa em relação ao placebo, mas não em relação à primeira mensuração na linha de base.



diminuição da força estatística para distinguir os eventos, além da inexistência de medidas diretas dos parâmetros avaliados frente à discrepância de algumas das medidas indiretas obtidas por diferentes metodologias para um mesmo fenômeno são limitações importantes desse estudo.

Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial). Swedberg *et al.*, 2012.

Estudo *post-hoc* de análise de subgrupo do estudo SHIFT foi utilizado para investigar o efeito do uso de diversos betabloqueadores e da porcentagem da dose-alvo⁸ desses medicamentos (<25%; 25 a <50%; 50 a <100% e 100% da dose) durante o tratamento com ivabradina no desfecho composto primário do estudo original, qual seja, a razão de riscos de hospitalização por piora da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. O efeito foi investigado em grupos com diferentes frequências cardíacas que representavam quintis de tamanhos semelhantes da população total (<72 bpm; ≥72 a <75 bpm; ≥75 a <80 bpm; ≥80 a <87 bpm e ≥87 bpm). Foi utilizado um modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para vários fatores prognósticos bem estabelecidos para insuficiência cardíaca. As razões de risco foram também estimadas com intervalos de confiança de 95% e os valores de *p* por meio do teste de Wald. Uma maior probabilidade de utilização de doses mais baixas que as doses-alvo de betabloqueadores ou de não utilização desses medicamentos foi associada às seguintes características da população na linha de base: idade mais avançada, ser asiático, ter um baixo índice de massa corporal, uma frequência cardíaca de repouso maior, pressão sanguínea mais baixa, fração de ejeção mais baixa, menor uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatinas ou dispositivos médicos, maior uso de diuréticos. Entre os indivíduos que não faziam uso de betabloqueadores se encontravam com maior frequência histórias clínicas de doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, doença arterial periférica e uso de amiodarona. Essas com a inclusão de hipotensão e descompensação cardíaca também foram identificadas como as razões mais frequentes pelas quais os indivíduos que participavam do estudo não faziam uso de betabloqueadores. O resultado da análise do desfecho primário composto do estudo SHIFT em grupos com utilização de diferentes doses-

⁸ Segundo Sociedade Europeia de Cardiologia.



alvo de betabloqueadores revelou que o efeito de ivabradina é maior em grupos em uso de doses menores que 50% da dose alvo (HR 0,81; IC 95% 0,68 a 0,98; valor de $p=0,029$), quando se comparam os riscos do grupo placebo com o que recebeu ivabradina. Por se tratar de desfecho composto, o componente que contribuiu para a diminuição significativa dos riscos foi a hospitalização por piora na insuficiência cardíaca, uma vez que não se observou para o componente mortalidade por causas cardiovasculares diferenças significativas entre o grupo placebo e o intervenção para nenhum subgrupo avaliado. Entretanto, o teste de interação não demonstrou diferenças entre os riscos ($p=0,073$ para o desfecho primário composto; $p=0,23$ para admissão hospitalar por piora na insuficiência cardíaca e $p=0,19$ para morte por causas cardiovasculares) estimados para cada subgrupo em uso de ivabradina (e não comparação com placebo) nas diferentes faixas de uso de betabloqueadores (<25%; 25 a <50%; 50 a <100% e 100% da dose) e, portanto, não foi possível observar uma influência clara do uso de betabloqueadores, em qualquer dose, no efeito de ivabradina para os desfechos mensurados no estudo SHIFT. Limitações importantes desse estudo são a análise *post-hoc*, não pré-programada, a quebra da randomização do estudo original e diminuição da força estatística para distinguir o efeito em subgrupos com menor número de participantes que o estudo original.

Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. Komajda *et al.*, 2014

Estudo *post-hoc* de avaliação da influência da pressão arterial sistólica no efeito de ivabradina em desfecho primário composto do estudo SHIFT. A partir das informações obtidas no estudo original dividiu-se a população em tercís, de acordo com a faixa de pressão arterial sistólica, da seguinte maneira, baixa, <115 mmHg (L); intermediária, 115 a <130 mmHg (M) e alta, ≥ 130 mmHg (H). Foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados para o uso de betabloqueadores e para fatores prognósticos bem estabelecidos para insuficiência cardíaca para estimar o efeito do tratamento, as razões de risco (entre os grupos placebo e ivabradina), intervalos de confiança e valores de p . No tercil com valores mais baixos de pressão arterial sistólica se encontravam com maior frequência indivíduos em estágios mais severos da doença, com menor fração de ejeção, maior frequência cardíaca, com insuficiência cardíaca de origem não-isquêmica e sem histórico de infarto do miocárdio. Entre os indivíduos



que fizeram uso de placebo, aqueles incluídos no tercil com pressão sistólica mais baixa apresentaram maior risco de morte por causas cardiovasculares. Os efeitos de ivabradina na frequência cardíaca não foram estatisticamente diferentes entre as três faixas de pressões sistólicas avaliadas. Não foram identificadas diferenças significativas nas razões de riscos entre os grupos placebo e ivabradina estimadas para o desfecho primário composto e outros desfechos secundários, sugerindo que a pressão arterial sistólica no início do tratamento não interfere de forma independente nesses desfechos durante o tratamento com ivabradina.

Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. Reil *et al.*, 2013-B

O bloqueio do ramo esquerdo, que é um tipo de comprometimento da condução intraventricular, ocorre em cerca de 30% dos indivíduos⁹ com insuficiência cardíaca, é um fator de pior prognóstico na doença e está associado a aumento de mortalidade e morbidade. Nessa investigação de subgrupo do estudo original SHIFT, procurou-se avaliar a influência do bloqueio do ramo direito na velocidade em que ocorrem os desfechos mortalidade cardiovascular e admissão hospitalar por piora de insuficiência cardíaca e nas razões de riscos relacionadas a esses desfechos estimadas para grupos que fizeram uso de ivabradina ou placebo. Foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados ou não para alocação randômica de tratamento. Foram estimadas as razões de risco (entre os grupos placebo e ivabradina), intervalos de confiança e valores de *p*. Indivíduos com bloqueio de ramo esquerdo apresentaram maior risco quando se avaliaram o desfecho primário composto do estudo SHIFT (49% para mortalidade cardiovascular e 86% para hospitalização) e também mortalidade por todas as causas (aumento de 49%) nos modelos ajustado e não ajustado e de forma independente da frequência cardíaca na linha de base. Entre os indivíduos com bloqueio do ramo esquerdo, não se apresentaram diferenças significativas nas razões de risco estimadas para nenhum desfecho primário ou secundário do estudo SHIFT quando se comparam aqueles que utilizaram ivabradina em relação ao grupo placebo. No subgrupo que não apresentava bloqueio do ramo esquerdo as razões de risco foram estatisticamente significativas para o desfecho primário composto, refletindo a diminuição significativa de risco de internação por piora de insuficiência cardíaca, uma vez que a razão de riscos para mortalidade por causas

⁹ Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, and Akahoshi M. Prognostic Significance of Incident Complete Left Bundle Branch Block Observed Over a 40-Year Period. *Am J Cardiol* 2006;98:644–648.



cardiovasculares não atingiu significância estatística. Apesar disso, quando se compararam os subgrupos que receberam ivabradina, com ou sem bloqueio do ramo esquerdo, não se identificaram diferenças significativas nas razões de risco para nenhum desfecho avaliado sugerindo que o bloqueio do ramo esquerdo não interfere no tratamento com ivabradina. Segundo os autores a incidência de bradicardia não foi diferente entre os subgrupos com bloqueio de ramo e sem essa comorbidade.

Effects of ivabradine therapy on heart failure biomarkers. Yildiz *et al.*, 2015

Estudo de coorte prospectivo, de grupos paralelos, foi utilizado para investigar durante seis meses o efeito da associação de ivabradina (dose média de 10,3 mg por dia) à terapia otimizada para insuficiência cardíaca nos níveis séricos de três biomarcadores para a doença, peptídeo amino terminal pró natriurético tipo B (NT-proBNP), que antagoniza os efeitos do sistema renina-angiotensina e pode ser empregado no rastreamento de indivíduos assintomáticos e estratificação de risco¹⁰; cistatina C, associada à função renal e remodelamento tecidual e CA125, associado a processos inflamatórios, derrame pleural e pericárdico. O estudo foi conduzido com 98 indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca sistólica crônica, em ritmo sinusal, com fração de ejeção $\leq 35\%$, classes funcionais II e III (NYHA), para os quais se registrou uma internação hospitalar nos últimos 12 meses antes do início do estudo e em tratamento com terapia otimizada. Não foram identificadas diferenças significativas em fatores prognósticos conhecidos de insuficiência cardíaca entre os grupos de participantes e não houve perdas de seguimento durante o curso do estudo. Entre os indivíduos que receberam ivabradina observaram-se, após seis meses, diferenças significativas nos níveis séricos de cistatina C ($2,10 \pm 0,73$ vs. $1,50 \pm 0,44$, $p < 0,001$), CA125 ($30,09 \pm 21,08$ U/mL vs. $13,22 \pm 8,51$ U/mL, $p < 0,001$) e NT-proBNP ($1.353,02 \pm 1.453,77$ vs. $717,81 \pm 834,76$ pg/mL, $p < 0,001$). Não fica claro se essas reduções atingem as notas de corte consideradas para a melhoria clínica. Não foram identificadas diferenças no grupo placebo. Entre os grupos intervenção e placebo houve decréscimo significativo nos níveis de todos os biomarcadores após seis meses (cistatina C: $p = 0,001$; CA125: $p = 0,001$ e NT-proBNP: $p = 0,001$).

¹⁰ HAFE, A. V. Novos biomarcadores na Insuficiência Cardíaca /Newer biomarkers in Heart Failure. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/50172/2/Novos%20Biomarcadores%20na%20Insuficiencia%20Cardaca.pdf>. Acesso em janeiro de 2016.



The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Voors *et al.*, 2014.

Análise *post hoc* conduzida com informações provenientes do estudo SHIFT foi utilizada para avaliar a associação entre frequência cardíaca e função renal em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica crônica. Além disso, se avaliaram também o efeito de ivabradina em mudanças na função renal ao longo do tempo de seguimento do estudo em subgrupos divididos por frequência cardíaca e nos desfechos do estudo SHIFT em subgrupos de pacientes com ou sem disfunção renal. No estudo original SHIFT não participaram indivíduos com diagnóstico de doença renal severa (nível de creatinina sérica $>220 \mu\text{mol/L}^{11}$), que foi estabelecido com um dos critérios de exclusão. Os desfechos primário e secundários foram avaliados em grupos classificados de acordo com a função renal na linha de base estimada pela taxa de filtração glomerular (TFG $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vs. TGF $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)¹². Além disso, a função renal foi avaliada na linha de base e em 4, 12 e 24 meses após o início do estudo no grupo que fazia o uso de placebo em associação a betabloqueadores e no que fazia uso de ivabradina e betabloqueadores. Esses indivíduos também foram agrupados por frequência cardíaca na linha de base em quatro grupos (≥ 70 –80 bpm, >80 –90 bpm, >90 –100 bpm, e >100 bpm) os quais foram avaliados para variação na função renal durante o período de 24 meses. Foram utilizados modelos de regressão de Cox univariado e multivariado incluindo a piora da função renal como covariável tempo-dependente. Assim foram avaliados 6.160 indivíduos agrupados de acordo com a frequência cardíaca e função renal, de forma que, na linha de base, foi possível observar que aqueles com frequência cardíaca maior eram mais novos, não caucasianos, tabagistas, com pressão sistólica menor, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor, classe funcional maior (NYHA – mais disfuncional), menos insuficiência cardíaca isquêmica e hipertensão, mais diabetes e em uso menos frequente de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Por outro lado, indivíduos com função renal pior eram mais velhos e mais frequentemente diagnosticados com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica. Entre os 1.029 casos de piora de função renal registrados ao longo do tempo de seguimento não se identificaram diferenças na probabilidade de apresentar piora do quadro de funcionamento renal em função da frequência cardíaca mensurada no 28º dia após o início do tratamento independentemente do uso de ivabradina ($p=0,19$ para o grupo placebo e $0,33$ para ivabradina). A piora na função

¹¹ Os níveis normais para homens estão dentro da faixa de 60 a 110 $\mu\text{mol/L}$ (0.7 a 1.2 mg/dL) e para mulheres dentro de 45 a 90 $\mu\text{mol/L}$.

¹² Os grupos receberam a mesma dose de ivabradina.



renal foi identificada como um fator preditor independente de ocorrência do desfecho primário (hospitalização por piora de insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares – HR 1,38; IC 1,15 a 1,64; $p < 0,001$). Não foram identificadas diferenças na frequência de piora da função renal entre indivíduos alocados nos grupos placebo e ivabradina ao longo do tempo de seguimento do estudo ($p = 0,64$). O tratamento com ivabradina não foi associado a uma piora na função renal e diminuiu a probabilidade de ocorrência do desfecho primário independentemente da função renal ($p = 0,89$) ao longo do estudo, sugerindo um efeito neutro de ivabradina no funcionamento desse órgão.

Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. Tavazzi *et al.*, 2013

Análise de subgrupo pré-especificada do estudo SHIFT foi utilizada para avaliar a idade como fator de risco em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica, além do impacto da frequência cardíaca no risco estratificado por idade. O efeito de ivabradina associada a betabloqueadores na frequência cardíaca foi avaliado por meio de análise de variância usando a frequência cardíaca na linha de base como covariável. Avaliou-se também a associação entre o efeito do medicamento e a ocorrência dos desfechos primário e secundários do estudo original por meio de modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para fatores prognósticos bem estabelecidos para insuficiência cardíaca. O aumento da idade foi associado a uma maior frequência de indivíduos com a forma severa da doença e com menor taxa de filtração glomerular (*clearance* de creatinina). Indivíduos com idade mais avançada possuíam pressão sanguínea maior e frequência cardíaca menor, usavam mais diuréticos e menos anti-hipertensivos como betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina e quando usavam o faziam em doses menores que as recomendadas. No grupo que recebeu placebo aumentos na idade e na frequência cardíaca na linha de base foram associados a um maior risco de ocorrência do desfecho primário do estudo SHIFT. No grupo que recebeu ivabradina as diminuições na frequência cardíaca ocorreram de forma independente em todas as faixas etárias, de forma que não se identificaram associações entre esses dois fatores. Ainda nesse grupo, foi identificada interação entre a variável idade e a probabilidade de ocorrência do desfecho primário composto (mas significativo somente para internação e não para morte por causas cardiovasculares) e do secundário morte por insuficiência cardíaca entre os grupos com diferentes faixas etárias. Dessa forma, observou-se que quanto menor era a idade dos participantes maior foi a redução do risco de ocorrência desses desfechos (redução de 38%



nos mais jovens e de 16% nos mais velhos para desfecho primário). Entretanto, quando se compara com o grupo placebo esses resultados somente se mantêm significativos nos extremos de faixas etárias (mais novos e mais velhos) e o efeito diferencial no grupo entre 53 e 69 é mais atenuado.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante optou por conduzir uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS comparando o tratamento adicionado de ivabradina ao tratamento padrão para insuficiência cardíaca com betabloqueadores em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e incapazes de tolerar pelo menos 50% da dose alvo recomendada de betabloqueadores. A análise se baseou em um modelo de Markov estruturado pelo demandante (Figura 8). Os resultados foram expressos como custo por anos de vida salvo (morte por IC + todas as causas) ou por hospitalizações evitadas (por IC + todas as causas).

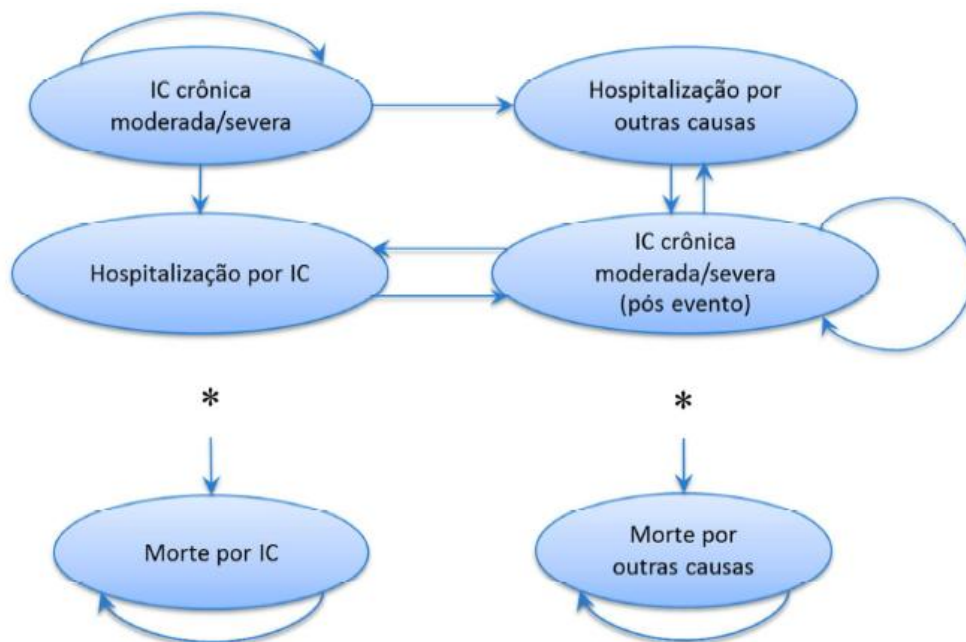


Figura 8 – Modelo de Markov submetido pelo demandante.



Quadro 1 - Descrição do estudo de avaliação econômica apresentado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Ivabradina + betabloqueador	Adequado
3. Comparador	Betabloqueador + placebo	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com insuficiência cardíaca crônica moderada a grave, com frequência cardíaca ≥ 70 bpm, incapazes de tolerar pelo menos 50% da dose-alvo de betabloqueador.	O SUS não possui protocolo de tratamento para insuficiência cardíaca. O protocolo da Sociedade Brasileira de Cardiologia preconiza o uso de ivabradina para essa população. É a população para qual o medicamento mostra o maior benefício.
5. Desfecho	Anos de vida salvos, hospitalizações por IC, hospitalizações por outras causas.	Adequado. São os desfechos explorados no maior estudo com o medicamento
6. Horizonte temporal	15 anos	O horizonte temporal de 15 anos foi considerado longo visto que a população-alvo da análise tem uma média de 60 anos e que as taxas absolutas de mortalidade se mantêm em 50% nos cinco anos seguintes ao diagnóstico. Além disso, o tempo de acompanhamento do estudo SHIFT foi de dois anos e a extrapolação dessas informações para 15 anos poderia gerar distorções no modelo.
7. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
9. Modelo	Modelo de custo-efetividade.	Adequado
10. Tipos de custos	Foram considerados somente custos médicos diretos que incluem recursos médicos utilizados	Adequados. Esses custos refletem os principais eventos que ocorrem na história natural



	<p>diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, hospitalizações por IAM e IC, revascularizações, consultas e exames para acompanhamento dos pacientes pós eventos CVs.</p>	<p>da doença (medicamentos, internação, revascularização) dentro da perspectiva de um sistema de saúde público como pagador.</p>
11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	<p>Ivabradina: primeiros 14 dias, 5 mg duas vezes ao dia. Restante do tratamento: 7,5 mg duas vezes ao dia.</p>	<p>Adequado. A dose média empregada no maior estudo com a ivabradina foi 6,5 mg duas vezes ao dia. No estudo houve um período de escalonamento de doses até o 28 o dia.</p>
12. Origem dos dados econômicos	<p>O preço de ivabradina seguiu a proposta feita pela empresa. Com relação aos custos dos outros medicamentos, não foram citadas as fontes tanto das doses estabelecidas como as doses padrão e nem dos custos dos medicamentos. Com relação aos custos dos procedimentos hospitalares e laboratoriais e de acompanhamento, estes foram extraídos da tabela do SUS, entretanto não fica claro como se estabeleceram as quantidades nas quais esses recursos são consumidos.</p>	<p>Inadequado. Não foi citada a fonte da qual foram extraídas as informações de custo e as quantidades dos recursos utilizadas.</p>
13. Origem dos dados de efetividade	<p>No modelo em análise a efetividade de ivabradina foi extraída de <i>internal data</i> do estudo SHIFT (2010) cedida pela Servier®. Foram usadas informações de indivíduos que não toleravam pelo menos 50% da dose alvo de betabloqueador.</p>	<p>Adequado. É o maior estudo disponível para o tratamento de IC com ivabradina.</p>
14. Resultados da análise	<p>A razão de custo efetividade incremental (RCEI) para o desfecho</p>	<p>-</p>



	<p>anos de vida salvos foi de R\$ 9.571,62 por ano de vida salvo. O que representa um ganho relativo de 8,3% e absoluto de 5,4 meses de vida. Dessa forma para esse desfecho a tecnologia é mais eficaz, mas também mais cara.</p> <p>A RCEI para o desfecho secundário hospitalizações totais foi de R\$ 18.015,51 por hospitalização evitada.</p> <p>Não foram apresentadas as RCEIs para outros desfechos secundários como hospitalização por IC.</p>	
15. Análise de sensibilidade	<p>Univariada – foram avaliados nove parâmetros no desfecho custos por ano de vida salvo:</p> <ul style="list-style-type: none">• Probabilidade de morte por outras causas: 0,62% a 0,76% (trat. convencional) e 0,58% a 0,70% (IVA+convencional)• Probabilidade de morte por IC: 0,26% a 0,32% (trat. convencional) e 0,19% a 0,23% (IVA+convencional)• Taxa de desconto: entre 0% e 10%• Probabilidade de primeira internação por IC: 1,32% a 1,61% (trat. convencional) e 0,91% a 1,11% (IVA+convencional)• Probabilidade de hospitalização por outras causas: 0,90% a 1,11% (trat. convencional) e 1,02% a 1,25% (IVA+convencional)• Probabilidade de re-hospitalização por IC: 17,41% a 21,27% (trat. convencional) e 19,58% a 23,94% (IVA+convencional)• Probabilidade de re-hospitalização por IC >23 meses: 2,33% a 2,85% (trat. convencional) e 1,81% a 2,21% (IVA+convencional)• Custo de hospitalização por IC: R\$ 1.658,19 a R\$ 2.026,68• Probabilidade de hospitalização por outras causas (IVA + trat. Convencional) 1,03% a 1,26%• Custo de follow-up sem evento: R\$ 53,09 a R\$ 64,88• Custo abual de follow-up: R\$ 637,05 a R\$ 778,62 <p>Foi conduzida também uma análise de sensibilidade probabilística.</p>	
16. Resultado das análises	Identificou-se que cinco parâmetros	-



de sensibilidade	influenciaram de forma mais contundente a análise. Foram eles: probabilidade de morte por outras causas (tratamento convencional); probabilidade de morte por outras causas (IVA+ convencional); probabilidade de morte por IC (convencional); probabilidade de morte por outras causas (IVA + convencional) e taxa de desconto. Como resultado da análise probabilística, 93,5% dos ICERs resultantes das 1.000 iterações se situaram dentro da faixa de disposição de pagar estabelecida pelo autor como uma vez o PIB per capita. Dessa forma há uma chance de 93,5% do medicamento ser custo-efetivo.	
-------------------------	---	--

Uma observação importante a respeito do modelo submetido pelo demandante é que fizeram parte dos custos diretos aqueles com medicamentos utilizados para tratar insuficiência cardíaca de acordo com a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, mas o demandante não informou a fonte dessas informações. Dessa forma foi feito um levantamento no Banco de Preços em Saúde do valor de compra desses medicamentos, os quais são, na maioria das vezes, adquiridos pelos estados e municípios brasileiros uma vez que fazem parte do componente básico da assistência farmacêutica.

Foram extraídas, do Banco de Preços, as médias ponderadas dos valores de aquisição para cada medicamento, as quais foram comparadas aos valores informados pelo demandante de forma a calcular a variação entre eles. Paralelamente, conduziu-se por meio do *software treeage pro*[®] e no modelo fornecido pelo demandante, uma análise de sensibilidade univariada utilizando-se como parâmetro o custo dos medicamentos empregados no modelo a fim de entender como sua variação influenciaria na custo-efetividade incremental resultante para os desfechos de hospitalizações evitadas e anos de vida salvo. Os custos foram variados entre -100 e +200% e os resultados foram expressos por meio de um diagrama de tornado (Figuras 6 e 7).



Para o desfecho anos de vida salvos os medicamentos cujos preços foram mais sensíveis à análise foram carvedilol e succinato de metoprolol, para os quais as variações geraram alterações nos RCEI de no máximo 2% para mais (correspondente à variação de 200% no valor do parâmetro) e no mínimo 1% para menos (correspondente à variação de 100% no valor do parâmetro). Para o desfecho hospitalizações evitadas essas variações no RCEI foram de 1,5% para mais e 0,8% para menos para as mesmas variações no parâmetro.

A maior variação encontrada entre os valores declarados pelo demandante e as médias ponderadas extraídas do banco de preços foi de 101% para mais para succinato de metoprolol, o que de acordo com o modelo construído pela análise de tornado geraria uma variação no RCEI de menos de 2%.

Outros valores apresentados como integrantes dos custos diretos como exames de rotina para acompanhamento de pacientes (bioquímicos e de imagem) e internações para tratamento de IC e por outras causas foram extraídos da tabela de procedimentos do SUS e estão de acordo com os valores constantes na referida tabela em janeiro de 2016.

6.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante conduziu uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS estimando os gastos de uma possível incorporação de ivabradina para o período de cinco anos.

De acordo com o PICO proposto pelo demandante a população elegível para receber o medicamento é composta por indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca crônica sistólica (FE \leq 35%), com estado funcional (NYHA II-IV) de moderado a grave, com frequência cardíaca em repouso \geq 70 bpm e que não tolerem pelo menos 50% da dose alvo preconizada de betabloqueador.

No modelo de impacto orçamentário o demandante considerou que a população elegível poderia ser estimada utilizando-se como ponto de partida o número total de internações por IC no SUS em cada ano (*proxy*). Para tanto, extraiu do DATASUS o número de internações por IC para cada ano no período de 2008 a 2014 e utilizou esses dados para construir uma regressão linear a partir da qual estimou o número de internações em 2015. Para estimar o número de indivíduos internados nos anos subsequentes, primeiramente o



demandante assumiu que cada internação hospitalar corresponderia a um indivíduo, depois introduziu dois parâmetros, a mortalidade dos indivíduos internados e as novas internações a cada ano (incidência). Dessa forma, o número de indivíduos internados em 2016 foi estimado pela soma entre a incidência e as internações estimadas para 2015 diminuída do número de indivíduos mortos, segundo as taxas calculadas pelo demandante. Para estimar a população elegível aplicou-se taxa de 50,28% sobre o número de internados para considerar aqueles que não toleram pelo menos 50% da dose preconizada de betabloqueador.

Estimar a população elegível a partir do número de internações por IC pode ser justificável uma vez que a população alvo para receber o medicamento é constituída de fato por indivíduos mais graves, para os quais o tratamento padrão não é tolerado e, paralelamente, a população do principal estudo com ivabradina foi selecionada utilizando-se como critério de inclusão a necessidade de uma internação prévia. Porém, pelo fato da insuficiência cardíaca ser uma condição que pode causar diversas internações em um mesmo indivíduo, e que pacientes com diversas internações podem ter sido contabilizados múltiplas vezes utilizando a metodologia do demandante, considera-se essa uma limitação importante do estudo.

Além disso, a metodologia apresentada pelo demandante possui outras limitações, para estimar a mortalidade da população o demandante utilizou a razão entre o número de óbitos totais (internados e não internados) por IC e o número de internações, enquanto existem estudos onde estão disponíveis as taxas de mortalidade intra-hospitalar por IC, estimada pelo estudo BREATHE¹³ (n=1.245) como 12,6%. Com relação à tendência crescente da série construída pelo demandante, observa-se que, de acordo com dados do estudo de Gai e colaboradores (2014), as taxas de mortalidade para IC no período de 1996 a 2011 vem, pelo contrário, decrescendo (de 23,5 a 10,8%). Além disso, a taxa de mortalidade por IC é sensível à idade da população e à etiologia da doença, de forma que é maior em indivíduos com faixa etária maior que 60 anos, como é o caso dos participantes do estudo SHIFT.

Outra limitação é a incidência por ano estimada pelo demandante que diminui cerca de três vezes no período de 10 anos em contradição com o que se constata por meio de projeções que se baseiam em estudos epidemiológicos, as quais apontam para um crescimento na incidência e prevalência da doença em função do envelhecimento populacional, da maior taxa de sobrevivência a eventos cardíacos como infarto e a doenças como hipertensão, entre outros. Como se estimou a incidência pelo número de internações que de fato vem

¹³ | Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares



diminuindo, em função da disponibilização de novos tratamentos eficazes para a doença, obteve-se uma tendência decrescente para esse parâmetro que não condiz com a realidade da doença.

Dessa forma, foi conduzida uma nova análise de impacto orçamentário utilizando-se dados epidemiológicos de prevalência da doença para estimar a população inicial e quatro critérios de elegibilidade constantes no PICO definido pelo demandante, quais sejam indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica ($FE \leq 35\%$); indivíduos com a frequência cardíaca em repouso maior que 70 bpm; que não toleram pelo menos 50% da dose preconizada de betabloqueador e com classificação funcional segundo a escala NYHA entre II e IV. Estimaram-se as parcelas da população total de indivíduos com insuficiência cardíaca com essas características específicas e em seguida abateram-se essas parcelas do quantitativo total para chegar à população elegível.

As informações de incidência e prevalência foram extraídas do estudo de Lessa (2001) e a taxa de mortalidade foi calculada a partir de informações disponibilizadas pelo estudo SHIFT para indivíduos que faziam uso de ivabradina. Observa-se como limitação dessa metodologia falta de padronização da incidência e prevalência para idade, uma vez que foram utilizados valores médios para esses parâmetros.

Para calcular o número de indivíduos que sofrem de insuficiência cardíaca na população brasileira, utilizou-se a taxa de 11,5 por mil habitantes, obtida através da média das taxas descritas no estudo de Lessa, 2001, que ficaram entre 3 e 20 por mil habitantes. Já para estimar a incidência da doença foi utilizada a taxa descrita pela Sociedade Norte Americana de cardiologia de 2 por mil habitantes, observou-se que esta taxa estava dentro do intervalo mencionado no estudo de Lessa (2001) entre 0,4 e 7,4 por mil habitantes. As demais taxas utilizadas para o cálculo da população elegível para tratamento estão descritas no quadro 2.

Quadro 2. Informações utilizadas para o cálculo da população elegível para tratamento

População		
Dados	Valor	Fonte
Prevalência	1,15%	Lessa,2001* (médio)
Incidência	0,20%	Sociedade Norte americana de Cardiologia
Insuficiência cardíaca sistólica	55%	Diretriz Brasileira de IC,2012*** (médio)
Insuficiência cardíaca moderada a grave	65%	Associação Americana de IC
Pacientes que toleram <50% da dose de β-	44%	Estudo SHIFT



bloqueadores		
Pacientes com frequência cardíaca ≥ 70 bpm	50%	Framingham
Mortalidade anual	8%	Estudo SHIFT
Acesso ao sistema (market share)	60 a 100%	Alto

População		
Dados	Valor	Fonte
Prevalência	1,15%	Lessa,2001* (médio)
Incidência	0,20%	Sociedade Norte americana de Cardiologia
Insuficiência cardíaca sistólica	55%	Diretriz Brasileira de IC,2012*** (médio)
Insuficiência cardíaca moderada a grave	65%	Associação Americana de IC
Pacientes que toleram <50% da dose de β -bloqueadores	44%	Estudo SHIFT
Pacientes com frequência cardíaca ≥ 70 bpm	50%	Framingham
Mortalidade anual	8%	Estudo SHIFT
Acesso ao sistema (market share)		
Cenário com baixo acesso - Acesso 10 a 70%		
Cenário com acesso intermediário - Acesso 10 a 90%		
Cenário com alto acesso - Acesso 60 a 100%		

A partir destes dados calculou-se a estimativa da população elegível para tratamento que variou entre 139.797 em 2016 e 258.740 em 2020.

Devido ao tratamento com ivabradina ser na grande maioria das vezes feito em associação a betabloqueadores concluiu-se que para o cálculo do impacto orçamentário incremental seria necessário apenas calcular os gastos adicionais com ivabradina considerando a população elegível estimada. O número de comprimidos diários considerado foi 2 comprimidos/dia conforme a bula do medicamento. O preço utilizado no cálculo foi aquele proposto pelo demandante, a saber, R\$ 55,44 por caixa com 56 comprimidos para ambas as apresentações de 5 e 7,5mg.



Considerou-se também o acesso ao tratamento que no Brasil é conduzido em centros especializados de forma que se formaram três cenários com diferentes taxas de acesso progressivas, como apresentado no quadro 3.

Com isso foi possível estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação de ivabradina no SUS conforme apresentado no quadro 3¹⁴.

Quadro 3. Resultados da análise de impacto orçamentário

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População elegível (SUS)	139.797	172.817	203.535	232.123	258.740	
Impacto orçamentário (R\$)/ acesso 10 a 70%	13.433.896,71 /10%	41.517.643,62 /25%	78.235.691,42 /40%	122.683.501,76 /55%	174.046.825,51 /70%	429.917.559,01
Impacto orçamentário (R\$)/ acesso 10 a 90%	13.433.896,71 /10%	49.821.172,34 /30%	97.794.614,28 /50%	156.142.638,60 /70%	223.774.489,94 /90%	540.966.811,87
Impacto orçamentário (R\$)/ acesso 60 a 100%	80.603.380,24 /60%	116.249.402,13 /70%	156.471.382,84 /80%	200.754.821,05 /90%	248.638.322,16 /100%	802.717.308,43

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ivabradina é o protótipo de uma nova classe de medicamentos que agem na frequência cardíaca cuja manutenção em níveis acima dos normais é correlacionada a um maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica. A doença se caracteriza por progressividade e está relacionada a taxas de hospitalização e mortalidade elevadas. Esse relatório avalia ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca, discutindo o estudo pivotal SHIFT e subestudos dele derivados por meio dos quais se demonstrou em população com insuficiência cardíaca crônica moderada a severa que já havia sido internada uma vez por piora do quadro da doença e que mantinha a frequência cardíaca acima de 70 bpm, mesmo com as doses máximas toleradas de betabloqueadores, que a adição de ivabradina ao tratamento padrão com betabloqueadores diminui o risco de internação hospitalar por piora de IC em 26% (HR 0,74; IC 95% 0,66 a 0,83, $p < 0,0001$) em relação a betabloqueador isolado, o que em termos absolutos significa uma diminuição média de 49 internações por piora no quadro de insuficiência cardíaca a cada 1000

¹⁴ O impacto orçamentário incremental calculado pelo demandante foi estimado em R\$ 53,9 milhões para o ano de 2015 e R\$108,9 milhões para o ano de 2019. O impacto da incorporação do medicamento em cinco anos seria de 435,9 milhões.



indivíduos tratados (intervalo de confiança 32 a 65 menos internações a cada 1000 tratamentos) (NNT 20, IC 15 a 31). O medicamento não demonstrou efeito na mortalidade por causas cardiovasculares e nem no desfecho secundário mortalidade por todas as causas.

Os autores sugerem que ivabradina diminuiu o risco de mortalidade por IC, entretanto, esse efeito é mais impreciso em função da baixa quantidade de eventos e do amplo intervalo de confiança (HR 0,74; IC 95% 0,58 a 0,94; $p=0,014$) (NNT 83, IC 52 a 333). Os principais eventos adversos relacionados ao medicamento são bradicardia, efeitos visuais transitórios (fosfenos e visão turva) e fibrilação atrial. Essa última está associada a um NNH de 208 por ano de tratamento (IC 95% de 122 a 666) na população em geral e de 58 (no período de 19 a 22 meses), quando se avaliaram somente estudos nos quais se incluíram indivíduos com frequência cardíaca mais alta (maior que 70 bpm) ou subgrupos de pacientes com frequência cardíaca mais alta. Para o desfecho anos de vida salvos no horizonte temporal de 15 anos o RCEI foi de R\$ 9.571,62 por ano de vida salvo. Para esse desfecho a tecnologia é mais eficaz, mas também mais cara. A RCEI, considerando o mesmo horizonte temporal, para o desfecho secundário hospitalizações totais foi de R\$ 18.015,51 por hospitalização evitada.

O impacto orçamentário estimado para três cenários para simular diferentes taxas de acesso ao tratamento foi, para o primeiro cenário, de 13 milhões para o ano de 2015 e 430 milhões para os cinco anos. Nos segundo e terceiro cenários (intermediário e alto) os valores para o primeiro ano seriam de R\$ 13 milhões e 80 milhões e para os cinco anos seriam de R\$ 540 e R\$ 800 milhões, respectivamente.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e com base nas evidências apresentadas mostrou-se que o efeito do medicamento é muito pequeno e conscrito à diminuição de internações com aumento de risco de fibrilação atrial. Dessa forma, o plenário decidiu por unanimidade pela recomendação preliminar não favorável à incorporação.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública Nº 5, de 11 de março de 2016 referente à proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde de ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores apresentada pelo Laboratório Servier® do Brasil Ltda. e, com algumas modificações, pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP nos autos do processo MS/SIPAR n.º 25000.137272/2015-80 e MS/SIPAR n.º 25000.181434/2015-17, respectivamente, foi realizada entre os dias 14/03/2016 e 04/04/2016. Ao todo, foram recebidas 20 contribuições, sendo 15 do formulário “experiência ou opinião” e 5 do formulário “Conhecimento técnico científico”. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio.

Todas as 15 contribuições enviadas no formulário “experiência ou opinião” foram elaboradas por profissionais de saúde, médicos que prescrevem ivabradina na prática clínica. As contribuições enviadas pelo formulário “conhecimento técnico científico” foram elaboradas por médicos que prescrevem o medicamento e também pela empresa Servier® que submeteu o pedido de incorporação. Essas contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC e em seguida agrupadas e relatadas a seguir.

As contribuições captadas por meio do relatório técnico se enquadram em cinco grandes temas, que são os seguintes: hospitalização, mortalidade, melhora do estado funcional do paciente, correlação entre os níveis de biomarcadores (NT-proBNP) e desfechos finalísticos como mortalidade e hospitalização e segurança do medicamento. Essas contribuições, agregadas por tema, serão descritas a seguir.

Com relação à hospitalização, um dos desfechos finalísticos avaliados no estudo de fase III SHIFT, argumentou-se que a Comissão deveria valorizar mais o efeito do medicamento na diminuição das internações porque a insuficiência cardíaca é a principal causa de internação cardiovascular no sistema SUS e o custo destas intervenções é elevado principalmente diante de limitações de leitos e de possibilidade de internação em emergências. Explicaram que no contexto de tratamento da doença no Brasil é grave a falta de leitos apropriados para a internação de indivíduos com IC descompensada, decorrente da impossibilidade de estabilização dos pacientes não responsivos ao tratamento convencional. Ainda abordaram aspectos relativos à qualidade de vida dos pacientes, que poderia ser melhorada pela diminuição da frequência de internações, o que lhes proporcionaria maior conforto uma vez



que a condição dos leitos é ruim. Além disso, as internações recorrentes, que são comuns nos estágios finais da doença, contribuem para a deterioração de qualidade de vida cujo impacto abrange não apenas os pacientes e o sistema de saúde, mas também suas famílias.

Assim argumentam que Ivabradina veio preencher uma lacuna terapêutica importante, sendo reconhecida no algoritmo de tratamento da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (documento oficial da SBC), e em outras diretrizes internacionais para o tratamento da doença. Seguem afirmando que o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca carece de alternativas terapêuticas para uma parcela significativa dos pacientes que não apresentam resposta, ou não toleram a titulação (aumento) de dose com betabloqueadores. Essa limitação cria uma rotina de custos, internações recorrentes e deterioração de qualidade de vida.

No que diz respeito ao efeito do medicamento na mortalidade considerou-se que a diminuição da mortalidade por insuficiência cardíaca no grupo de pacientes que recebeu ivabradina foi expressiva, com uma redução do risco relativo de 26% (HR 0,74, 95% CI 0,58-0,94, $p=0,014$). Argumentou-se que essa redução gerou as concessões de registro para aprovação de comercialização pela agência Europeia, pelo FDA e NICE. Levou também à indicação e inclusão nos algoritmos de tratamento pelas principais sociedades médicas internacionais, Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Esse argumento foi exposto ao plenário da CONITEC, que já havia avaliado o referido estudo e considerado a redução no risco relativo de 26% e o intervalo de confiança bastante amplo (impreciso) que variava entre 6% e 42%. Considerou-se também o efeito absoluto do medicamento, que é a diminuição efetiva do número de mortes por insuficiência cardíaca na população tratada com ivabradina, observando que se tratava de efeito de baixa magnitude com uma redução de **12 mortes por cada 1000** tratados, ou uma redução de 1,2%, com intervalo de confiança entre 3 menos a 19 menos por cada 1000 tratados. A partir dessas informações calculou-se um número necessário para tratar de 83, ou seja, seria necessário tratar 83 indivíduos para evitar uma morte por insuficiência cardíaca em média. O efeito é bastante impreciso desenhando-se cenários que variam entre necessidade de tratar 52 para evitar uma morte até tratamento de 333 indivíduos para evitar esse desfecho. Além disso, outros aspectos avaliados no estudo permitiram que esse desfecho fosse classificado como de baixa qualidade, ou seja, com alta incerteza e probabilidade de modificação por trabalhos futuros. Esses aspectos foram o baixo número de eventos (100 a 150 - 3,5 a 4,5%) e porcentagem de perda de seguimento próxima ao número de eventos (1,81 a 2,31%), o que



significa que a perda de pacientes (descontinuidade) poderia facilmente modificar o efeito registrado.

Com relação aos desfechos finalísticos avaliados por meio do estudo SHIFT, hospitalização e mortalidade, não foram submetidas contribuições que trouxessem novas evidências científicas ao processo, restringindo-se a criticar os estudos já incluídos no relatório inicial.

Foi também exposto ao plenário que os pacientes elegíveis para receber ivabradina são diagnosticados com as formas moderada e grave da doença e que, nesses estágios, a limitação funcional é bastante relevante. Nessa esteira, foram apresentados os resultados da experiência do INCOR- HCFMUSP, registrada em trabalho publicado pela instituição, de acordo com o qual houve notada melhora na classe funcional dos participantes (pela classificação da NYHA), o que, considerando-se que são pacientes referenciados para um centro terciário, tem grande relevância do ponto-de-vista de manuseio prático dos pacientes com insuficiência cardíaca e também contribui para a melhoria na qualidade de vida desses indivíduos. Complementa-se que a experiência brasileira com o medicamento se inicia pela participação de 25 hospitais e teve sua coordenação nacional feita pelo Instituto do Coração (InCor) do HC-USP.

Para complementar essa discussão observou-se que a melhoria na classe funcional dos pacientes que fizeram o uso de ivabradina havia sido registrada e descrita no relatório inicial durante a análise do estudo SHIFT e também do estudo submetido pela USP, como descrito anteriormente. O plenário considerou que o efeito benéfico na funcionalidade dos indivíduos em estágios mais avançados de insuficiência cardíaca seria uma indicação em potencial para o medicamento e que o acompanhamento do estudo brasileiro, ainda em andamento, coordenado pelo INCOR seria importante para avaliar esse efeito na população brasileira.

Reforçou-se que, para os indivíduos que não respondem ao tratamento disponível para insuficiência cardíaca, não há outras opções de tratamento e que dessa forma, sendo a doença progressiva, o indivíduo seguiria em progressão de sintomas e piora de estado funcional.

Além dos desfechos finalísticos, mortalidade e hospitalização, foram avaliados desfechos intermediários, dentre os quais os níveis sanguíneos do peptídeo natriurético do tipo B, um biomarcador utilizado para diagnosticar insuficiência cardíaca sistólica. A esse respeito, uma contribuição recebida traz a observação de que a diminuição nos níveis do



referido biomarcador, registrada em um dos estudos descritos no relatório, deveria ter sido mais valorizada dada a correlação direta com desfechos clínicos finalísticos mortalidade e hospitalização. Entretanto, uma avaliação dos principais consensos médicos a respeito de insuficiência cardíaca mostra que possui valor incerto a terapia guiada pelos níveis de biomarcadores sanguíneos com o BNP, uma vez que, alterações em suas concentrações são multicausais, não possibilitando correlacioná-las de forma definitiva com diminuição de mortalidade ou de hospitalizações. Dessa forma, esse argumento não foi acatado pela comissão.

O último tema abordado foi a segurança do medicamento, cujo perfil foi registrado tanto no estudo clínico pivotal SHIFT, que teve tempo de acompanhamento de dois anos, quanto em outros estudos com número expressivo de pacientes utilizados para avaliar a eficácia de ivabradina para outras indicações que não tratamento de insuficiência cardíaca. Esses estudos foram avaliados em revisão sistemática para examinar o risco de fibrilação atrial pelo uso de ivabradina. As principais reações adversas registradas nos estudos foram bradicardia sintomática e assintomática, fibrilação atrial, como já exposto, e perturbações na visão denominadas fosfenos. De acordo com as contribuições recebidas e analisadas a redução na frequência cardíaca (FC) (bradicardia) não ocorre de forma exponencial e contínua. Na verdade trata-se de uma adaptação da FC, na qual os pacientes com FC mais elevada vão experimentar uma maior redução de sua FC basal. Argumenta-se que o efeito visual (fosfenos) é transitório (cessa com a continuidade do tratamento) e reversível (não causa lesão retiniana). Em várias contribuições afirmou-se que o risco de fibrilação atrial é muito baixo, e que o evento é infrequente entre aqueles que fazem o uso do medicamento. Entretanto, em metanálise descrita no relatório inicial calculou-se um NNH de 58 para subgrupo de indivíduos que fizeram o uso de ivabradina e cuja frequência cardíaca era maior que 70 bpm no início do tratamento. Isso significa que de acordo com o resultado desse estudo seria necessário tratar 58 indivíduos com ivabradina para causar fibrilação atrial em um deles.

As contribuições captadas por meio do relatório de experiência e opinião abordam cinco grandes temas, que são os seguintes: mortalidade, hospitalização, função ventricular e capacidade funcional, vazão terapêutico para os falhos ou intolerantes ao tratamento medicamentoso disponível e reversão do remodelamento cardíaco. Essas contribuições, agregadas por tema, serão descritas a seguir.

Com relação à mortalidade afirma-se que os benefícios do uso de ivabradina ao **reduzir o risco de morte cardiovascular e o risco de morte por insuficiência cardíaca são bem conhecidos na prática clínica**. Nesse sentido, a **redução do risco de morte por insuficiência**



cardíaca, sobre o qual ivabradina tem um impacto bastante positivo, é muito relevante porque se observam, nos ambulatórios e hospitais, **diversos pacientes que acabam morrendo devido à insuficiência cardíaca propriamente dita**, por disfunção da bomba cardíaca, e por isso a necessidade da disponibilização de ivabradina no arsenal terapêutico para o tratamento dessa doença. Ivabradina associada aos betabloqueadores, especificamente para pacientes que não conseguem atingir os benefícios esperados pelo tratamento padrão, permite a otimização dos custos em saúde, **reduzindo tanto mortalidade quanto internações, e complicações que podem derivar desta**.

Sobre essas percepções considerou-se que o medicamento não reduz o risco de morte cardiovascular quando comparado ao tratamento com betabloqueadores isoladamente. Com relação à diminuição do risco de morte por insuficiência cardíaca considerou-se que a diminuição em termos absolutos é de baixa magnitude e o desfecho foi considerado de baixa qualidade.

Relativamente ao efeito do medicamento na diminuição das hospitalizações, que é o desfecho de maior magnitude e melhor qualidade observado no estudo pivotal SHIFT, postula-se que deveria ter sido mais valorizado pelo plenário porque essa redução, qualificada como consistente e significativa, de hospitalização e de novas internações também evita o sofrimento contínuo dos pacientes, que geralmente têm alta hospitalar com o quadro clínico compensado e em menos de 1 ou 2 meses depois voltam a ser internados, complicando a gestão pública de saúde e onerando sobremaneira o orçamento.

Reforça-se que o que se espera é que as drogas prescritas e disponibilizadas pelo sistema de saúde sejam capazes de reduzir o risco de hospitalização e também da re-hospitalização, fenômeno muito comum que se caracteriza por sucessivas internações no decurso da evolução da doença não tratada adequadamente.

Além de questões relacionadas ao sofrimento dos pacientes e familiares em função das internações sucessivas, denuncia-se que a falta de leitos com as características necessárias para tratar IC descompensada é alarmante. Alegam que, nos hospitais, pacientes ficam em macas sem o menor cuidado por absoluta falta de recursos.

Também por meio do formulário de experiência e opinião foram feitas contribuições a respeito do efeito de ivabradina em desfechos secundários como melhora da função ventricular e capacidade funcional. Alegaram também que o medicamento tem efeito positivo na contratilidade cardíaca, o que, segundo as contribuições, se relaciona a um melhor



prognóstico, controle dos sintomas, aumento da capacidade física e qualidade de vida dos pacientes.

Ponderou-se que o medicamento não tem efeito na contratilidade cardíaca, mas que causa uma **diminuição na pós-carga** causada principalmente pelo aumento da complacência aórtica e acoplamento aórtico ventricular, causando um aumento do volume sistólico e melhora na capacidade funcional.

Como resultado que corrobora essas observações apresenta-se a melhora na classe funcional NYHA significativa, como demonstrada pelos últimos registros do estudo SHIFT, 887 (28%) dos pacientes que faziam uso de ivabradina vs. 776 (24%) em uso de placebo ($p=0,001$). Mostrou-se que esses resultados são semelhantes aos obtidos no estudo da USP.

Ponderou-se também que existe um vazio terapêutico para falhos ao tratamento medicamentoso disponível para insuficiência cardíaca e que, dessa forma, há a necessidade de se oferecer aos pacientes **uma opção terapêutica** que seja eficaz do ponto de vista de reduzir sintomas, **aumentar a capacidade funcional** e melhorar a função contrátil ventricular, com boa tolerabilidade e segurança, como faz ivabradina.

Afirmam que mesmo com os tratamentos disponíveis para IC temos visto um crescimento do número de internações e morte por insuficiência cardíaca em nosso meio. Ou seja, **a terapia atual é útil e necessária, mas não tem sido suficiente para reverter esse quadro**. Acrescenta-se que uma parte expressiva dos pacientes, **talvez 30% ou mais, não tolera as medicações**, entre elas os betabloqueadores e que ivabradina complementa essa terapia trazendo importante alívio sintomático, aumento da capacidade funcional e melhora da função ventricular.

Declararam que o medicamento seria útil para indivíduos que já estão em uso de betabloqueador na dose máxima tolerada em associação a inibidores da ECA e espirolactona e que mesmo assim seguem descompensados, queixando-se de cansaço e limitação física, com péssima qualidade de vida. Também seria útil para os diversos casos de pacientes que são internados por piora evolutiva da insuficiência cardíaca e que necessitam de novas internações logo depois, gerando enorme custo socioeconômico para todo o sistema.

Outro desfecho intermediário avaliado nas contribuições foi a reversão do remodelamento cardíaco. Para tanto, como base para a argumentação utilizaram o estudo SHIFT – ECO, descrito no relatório inicial cujo desfecho primário foi a redução no índice do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (IVSFVE) num período de 8 (oito) meses de acompanhamento. Recordaram que se reconhece no parecer que o grupo de pacientes randomizado para receber ivabradina apresentou uma redução significativa no IVSFVE, de 15%



ou mais, com melhora também em diversos outros critérios ecocardiográficos relacionados à melhora do remodelamento cardíaco. Entretanto, criticam a negativa do parecer a respeito da existência de correlação entre o efeito na melhora desses parâmetros ecocardiográficos e os desfechos de mortalidade e hospitalização.

A esse respeito, o plenário considerou que o referido estudo foi conduzido paralelamente ao estudo SHIFT, mas por um tempo inferior, de oito meses, em oposição aos dois anos de duração do estudo original. A principal consequência disso é que o número de eventos (mortalidade ou hospitalização) captados pelo estudo paralelo é bem inferior aos captados pelo estudo original, o que de fato, impossibilita qualquer correlação estatística, uma vez que no delineamento do estudo original havia se projetado o número de eventos que seriam suficientes para que se pudesse detectar o efeito do medicamento no desfecho primário do estudo.

Dessa forma, o que foi aceito pelo plenário é que o medicamento tem algum efeito positivo na reversão do remodelamento cardíaco, mas que é incerta a relação disso com o efeito em desfechos finalísticos como mortalidade e hospitalização.

A empresa demandante também submeteu considerações a respeito das críticas constantes no relatório sobre a análise econômica e impacto orçamentário.

Para a análise econômica foram refeitos os estudos de custo-efetividade utilizando-se horizontes temporais mais curtos como havia sido sugerido no relatório inicial da CONITEC. Foram apresentadas as novas razões de custo-efetividade para os desfechos anos de vida salvos e internações evitadas obtidas com horizontes temporais mais curtos (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6. Resultados de custo-efetividade descontados (horizonte de tempo = 2 anos).

	IVA + Tratamento convencional*	Tratamento convencional*	Incremental
Custo total	R\$ 4.573,53	R\$ 3.541,84	R\$ 1.031,69
Anos de vida (descontados)	1,7191	1,691	0,0281
Internações por todas as causas	0,863	1,0014	-0,1384
RCEI (R\$ / ano de vida salvo)			R\$ 36.714,95
RCEI (R\$ / internação evitada)			R\$ 7.454,41

IVA: ivabradina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental. * Incluindo tratamento com betabloqueador.



Tabela 7. Resultados de custo-efetividade descontados (horizonte de tempo = 5 anos).

	IVA + Tratamento convencional*	Tratamento convencional*	Incremental
Custo total	R\$ 8.613,70	R\$ 6.323,90	R\$ 2.289,80
Anos de vida (descontados)	3,4862	3,36	0,1262
Internações por todas as causas	1,3924	1,6023	-0,2099
RCEI (R\$/ano de vida salvo)			R\$ 18.144,22
RCEI (R\$/internação evitada)			R\$ 10.909,00

IVA: ivabradina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental. * Incluindo tratamento com betabloqueador.

Para o desfecho anos de vida salvos **no horizonte temporal de 15 anos** o RCEI foi de R\$ 9.571,62 por ano de vida salvo. Para esse desfecho a tecnologia é mais eficaz, mas também mais cara. A RCEI, considerando o mesmo horizonte temporal, para o desfecho secundário hospitalizações totais foi de R\$ 18.015,51 por hospitalização evitada. Utilizando-se horizontes temporais mais curtos observa-se que o modelo se apresenta mais verossímil, uma vez que o estudo SHIFT teve tempo de seguimento de dois anos. Outra questão foi que no modelo proposto inicialmente pelo demandante, considerou-se uma única taxa de mortalidade, para qualquer faixa etária, o que, em longo prazo, causou distorções, uma vez que a mortalidade por IC é variável nas diferentes faixas etárias, apresentando-se maior em indivíduos mais velhos.

Consideraram-se as novas razões de custo-efetividade obtidas pelo modelo elaborado pelo demandante e também que, segundo esse modelo, o medicamento é mais eficaz e mais caro que a intervenção utilizada como comparadora.

Acrescentaram-se também as razões de custo-efetividade incrementais para o desfecho **hospitalizações por IC evitadas** que não tinham sido apresentadas no dossiê inicial. De acordo com os cálculos e considerando os horizontes temporais de 2 e 5 anos, as razões incrementais de custo-efetividade para esse desfecho são de R\$ 14.973,73 e R\$ 25.413,98, respectivamente.

Com relação às críticas a respeito da ausência de fontes das informações de custo e das quantidades dos recursos utilizadas, a empresa demandante respondeu informando que



os dados de custo foram extraídos do Banco de Preços em Saúde, considerando dados compreendidos entre junho e dezembro de 2014, os mais atuais à época da elaboração do dossiê de incorporação. Já os quantitativos de medicamentos foram obtidos dos dados internos do estudo SHIFT e o percentual de pacientes em uso de cada medicação foi obtido do estudo de Moreno *et al.*, 2013 (cita-se a referência).

No estudo de impacto orçamentário apresentado, o demandante utilizou, para estimar o número de indivíduos elegíveis para receber o medicamento, o número de internações por insuficiência cardíaca obtidos do banco de dados do DATASUS. Frente à informação apresentada ponderou-se que os pacientes com IC são geralmente internados muitas vezes e que o número de internações não corresponderia ao número de pacientes elegíveis para receber o medicamento. Como resposta, a empresa demandante afirmou que havia seguido metodologia por meio da qual seria possível identificar o registro de cada paciente no banco de dados evitando assim a contagem dupla de internações. Entretanto, essa metodologia não havia sido mencionada ou mesmo exposta na versão inicial do dossiê de submissão.

Avaliação das contribuições pela CONITEC:

A CONITEC considerou que há um grupo de pacientes diagnosticados com as formas moderada a grave de insuficiência cardíaca sistólica que pode se beneficiar do uso de ivabradina, principalmente em função do efeito do medicamento na melhoria da classe funcional desses pacientes, o que teria várias consequências práticas do ponto de vista de manuseio desses indivíduos em nível hospitalar, mas também relacionadas à qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Considerou a baixa magnitude do efeito absoluto do medicamento na diminuição do número de internações e ausência de efeito na diminuição de mortalidade cardiovascular. Considerou a baixa qualidade do desfecho mortalidade por insuficiência cardíaca, no qual o medicamento mostrou também um benefício marginal. Considerou que não há sustentação científica para aceitar a intolerância a menos de 50% da dose preconizada de betabloqueador como critério de elegibilidade para a indicação do medicamento. Considerou que o INCOR, centro de excelência em cardiologia, vem desenvolvendo estudo, ainda inacabado, com o medicamento, como centro coordenador de outros hospitais brasileiros, utilizando como critério de elegibilidade a manutenção da frequência cardíaca acima de 70 bpm mesmo com o uso de tratamento otimizado. Dessa forma, optou-se, nesse momento por não incorporar o medicamento, mas com o encaminhamento de monitorar o estudo em andamento no INCOR para que se esclareçam



tanto os critérios de legibilidade para receber o medicamento e a partir daí também poder elaborar uma projeção financeira mais verossímil, mas também obter mais informações sobre o efeito no estado funcional e hospitalização dos brasileiros submetidos ao tratamento.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/04/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de ivabradina em associação a betabloqueadores para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 182/2016.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 19, DE 24 DE MAIO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar a ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada a ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de



50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCCHI, E. A. ; MARCONDES-BRAGA, F. G. ; BACAL, F. ; FERRAZ, A. S. ; ALBUQUERQUE, D. ; RODRIGUES, D. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq. Bras. Cardiol.** Volume 98, número 1, supl. 1, páginas 1-33, 2012.

YANCY, C. W. ; JESSUP, M. ; BOZKURT, B. ; BUTLER, J. ; CASEY, D. E. ; DRAZNER, M. H. ; FONAROW, G. C. ; GERACI, S. A. ; HORWICH, T. ; JANUZZI, J. L. ; JOHNSON, M. R. ; KASPER, E. K. ; LEVY, W. C. ; MASOUDI, F. A. ; MCBRIDE, P. E. ; MCMURRAY, J. J. V. ; MITCHELL, J. E. ; PETERSON, P. N. ; RIEGEL, B. ; SAM, F. ; STEVENSON, L. W. ; TANG, W. H. W. ; TSAI, E. J. ; WILKOFF, B. L. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J. Am. Coll. Cardiol.** Volume 62, número 16, páginas 147-e239. 2013.

KEMP, C. D. ; CONTE, J. V. The pathophysiology of heart failure. **Cardiovasc. Pathol.** Volume 21, número 5, páginas 365-71, Setembro-outubro, 2012.

VASAN, R. S. ; LARSON, M. G. ; BENJAMIN, E. J. ; EVANS, J. C. ; REISS, C. K. ; LEVY, D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. **J Am Coll Cardiol.** Volume 33, número7, páginas 1948-55. Junho, 1999.

CLELAND, J. G. ; SWEDBERG, K. ; FOLLATH, F. ; KOMAJDA, M. ; COHEN-SOLAL, A. ; AGUILAR, J. C. ; DIETZ, R. ; GAVAZZI, A. ; HOBBS, R. ; KOREWICKI, J. ; MADEIRA, H. C. ; MOISEYEV, V. S. ; PREDA, I. ; VAN GILST, W. H. ; WIDIMSKY, J. ; FREEMANTLE, N. ; EASTAUGH, J. ; MASON, J. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. **Eur Heart J.** Volume 24, número 5, páginas 442-63, Março, 2003.

JANKOWSKA, E. A. ; PONIKOWSKI, P. ; PIEPOLI, M. F. ; BANASIAK, W. ; ANKER, S. D. ; POOLE-WILSON, P. A. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure - pathophysiological links. **Cardiovasc Res.** Volume 70, número 3, páginas 434-45, junho, 2006.



FRANCIS, G. S. Pathophysiology of chronic heart failure. **Am J Med.** Volume 110, suplemento 1, número 7, páginas 37-46, maio, 2001.

POCOCK, S. J. ; WANG, D. ; PFEFFER, M. A. ; YUSUF, S. ; MCMURRAY, J. J. V. ; SWEDBERG, K. B. ; STERGREN, J. O. ; MICHELSON, E. L. ; PIEPER, K. S. ; GRANGER, C. B. ON BEHALF OF THE CHARM INVESTIGATORS. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. **European Heart Journal.** Volume 27, número 1, páginas 65–75, janeiro, 2006.

SECCARECCIA, F. ; PANNOZZO, F. ; DIMA, F. ; MINOPRIO, A. ; MENDITTO, A. ; NOCE, C. L. ; GIAMPAOLI, S. Heart Rate as a Predictor of Mortality: The MATISS Project. **American Journal of Public Health.** Volume 91, número 8, páginas 1258–1263, Agosto, 2001.

HO, J. E. ; LARSON, M. G. ; GHORBANI, A. ; CHENG, S. ; COGLIANESE, E. E. ; VASAN, R. S. ; WANG, T. J. Long-term Cardiovascular Risks Associated With an Elevated Heart Rate: The Framingham Heart Study. **J. Am. Heart Assoc.** Volume 3, número 3 :e000668 doi: 10.1161/JAHA.113.000668, 2014.

HARTAIGH, B. O. ; GILL, T. M. ; SHAH, I. ; HUGHES, A. D. ; DEANFIELD, J. E. ; KUH, D. ; HARDY, R. Association between resting heart rate across the life course and all-cause mortality: longitudinal findings from the Medical Research Council (MRC) National Survey of Health and Development (NSHD). **J Epidemiol Community Health.** Volume 68, número 9, páginas 883–889, setembro, 2014.

LUPÓN, J. ; DOMINGO, M. ; ANTONIO, M. ; ZAMORA, E. ; SANTESMASES, J. ; CRISANTODÍEZ-QUEVEDO; ALTIMIR, S. ; TROYA, M. ; GASTELURRUTIA, P. ; BAYES-GENIS, A. Aging and Heart Rate in Heart Failure: Clinical Implications for Long-term Mortality. **Mayo Clin Proc.** Volume 90, número 6, páginas 765-772, 2015.

SCHMIDT, M. I. ; DUNCAN, B. B. ; SILVA, G. A. E. ; MENEZES, A. M. ; MONTEIRO, C. A. ; BARRETO, S. M. ; CHOR, D. ; MENEZES, P. R. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet.** Volume 377, número 9781, páginas 1949-61, junho, 2011.

GAUI, E. N. ; OLIVEIRA, G. M. M. ; KLEIN, C. H. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Doença Isquêmica do Coração no Brasil de 1996 a 2011. **Arq. Bras. Cardiol.** Volume 102, número 6, páginas 557-565, 2014.



GAUI, E. N. ; KLEIN, C. H. ; OLIVEIRA, G. M. M. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca como Causa Básica ou Contribuinte de Óbito em Três Estados Brasileiros, de 1999 a 2004. **Rev SOCERJ**. Volume 21, número 3, páginas 129-137, 2008.

ALBUQUERQUE, D. C. ; NETO, J. D. S. ; BACAL, F. ; ROHDE, L. E. P. ; PEREIRA, S. B. ; BERWANGER, O. ; ALMEIDA, D. R. ; INVESTIGADORES ESTUDO BREATHE. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. **Arq Bras Cardiol**. Volume 104, número 6, páginas 433-442, 2015.

ESTUDOS SELECIONADOS PARA REVISÃO

BÖHM, M. ; BORER, J. S. ; CAMM, J. ; FORD, I. ; LLOYD, S. M. ; KOMAJDA, M. ; TAVAZZI, L. ; TALAJIC, M. ; LAINSCAK, M. ; REIL, J. C. ; UKENA, C. , SWEDBERG, K. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. **Eur J Heart Fail**. Volume 17, número 5, páginas 518-26, maio, 2015-A.

BÖHM, M. ; ROBERTSON, M. ; FORD, I. ; BORER, J. S. ; KOMAJDA, M. ; KINDERMANN, I. ; MAACK, C. ; LAINSCAK, M. ; SWEDBERG, K. ; TAVAZZI, L. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). **Am J Cardiol**. Volume 116, número 12, páginas 1890-7, dezembro, 2015-B.

YILDIZ, B. S. ; ORDU, S. ; YI, A. ; OZSOY, A. ; TOSUN, M. ; EVRENGUL, H. ; KAFTAN, H. A. ; OZHAN, H. Effects of ivabradine therapy on heart failure biomarkers. **Cardiol J**. Volume 22, número 5, páginas 501-9, 2015.

KOMAJDA, M. ; BÖHM, M. ; BORER, J. S. ; FORD, I. ; ROBERTSON, M. ; MANOLIS, A. J. ; TAVAZZI, L. ; SWEDBERG, K. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. **Eur. J. Heart Fail**. Volume 16, número 7, páginas 810-6, julho, 2014.

MARTIN, R. I. ; POGORYELOVA, O. ; KOREF, M. S. ; BOURKE, J. P. ; TEARE, M. D. ; KEAVNEY, B. D. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. **Heart**. Versão eletrônica. 0:1–5. doi:10.1136/heartjnl-2014-305482, 2014.

VOORS, A. A. ; VAN VELDHUISEN, D. J. ; ROBERTSON, M. ; FORD, I. ; BORER, J. S. , BÖHM, M. ; KOMAJDA, M. ; SWEDBERG, K. ; TAVAZZI, L. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. **Eur. J. Heart Fail**. Volume 16, número 4, páginas 426-34, abril, 2014.



REIL, J. C. ; TARDIF, J. C. ; FORD, I. ; LLOYD, S. M. ; O'MEARA, E. ; KOMAJDA, M. ; BORER, J. S. ; TAVAZZI, L. ; SWEDBERG, K. , BÖHM, M. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. **J. Am. Coll. Cardiol.** Volume 62, número 21, páginas 1977-85, 19 novembro, 2013-A.

TAVAZZI, L. ; SWEDBERG, K. ; KOMAJDA, M. , BÖHM, M. ; BORER, J. S. ; LAINSCAK, M. ; FORD, I. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. **Eur J Heart Fail.** Volume 15, número 11, páginas 1296-303, novembro, 2013.

REIL, J. C. ; ROBERTSON, M. ; FORD, I. ; BORER, J. ; KOMAJDA, M. ; SWEDBERG, K. ; TAVAZZI, L. ; BÖHM, M. Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. **Eur J Heart Fail.** Volume 15, número 9, páginas 1044-52, setembro, 2013-B.

BORER, J. S. ; BÖHM, M. ; FORD, I. ; KOMAJDA, M. ; TAVAZZI, L. ; SENDON, J. L. ; ALINGS, M. ; LOPEZ-DE-SA, E. ; SWEDBERG, K. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. **Eur Heart J.** Volume 33, número 22, páginas 2813-20, novembro, 2012.

SWEDBERG, K. ; KOMAJDA, M. ; BÖHM, M. ; BORER, J. ; ROBERTSON, M. ; TAVAZZI, L. ; FORD, I. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. **J. Am. Coll. Cardiol.** Volume 59, número 22, páginas 1938-45, maio 29, 2012.

BÖHM, M. ; BORER, J. ; FORD, I. ; GONZALEZ-JUANATEY, J. R. ; KOMAJDA, M. ; LOPEZ-SENDON, J. ; REIL, J. C. ; SWEDBERG, K. ; TAVAZZI, L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. **Clin. Res. Cardiol.** Volume 102, número 1, páginas 11-22, janeiro, 2013.

TARDIF, J. C. ; O'MEARA, E. ; KOMAJDA, M. ; BÖHM, M. ; BORER, J. S. ; FORD, I. ; TAVAZZI, L. ; SWEDBERG, K. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. **Eur. Heart J.** Volume 32, número 20, páginas 2507-15, outubro, 2011.



SWEDBERG, K. ; KOMAJDA, M. , BÖHM, M. ; BORER, J. S. ; FORD, I. ; DUBOST-BRAMA, A. ; LEREBOURS, G. ; TAVAZZI, L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. **The Lancet**. Volume 376, número 9744, páginas 875–885, setembro 11, 2010.

BÖHM, M. ; SWEDBERG, K. ; KOMAJDA, M. ; BORER, J. S. ; FORD, I. , DUBOST-BRAMA, A. ; LEREBOURS, G. ; TAVAZZI, L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**. Volume 376, número 9744, páginas 886–894, setembro 11, 2010.