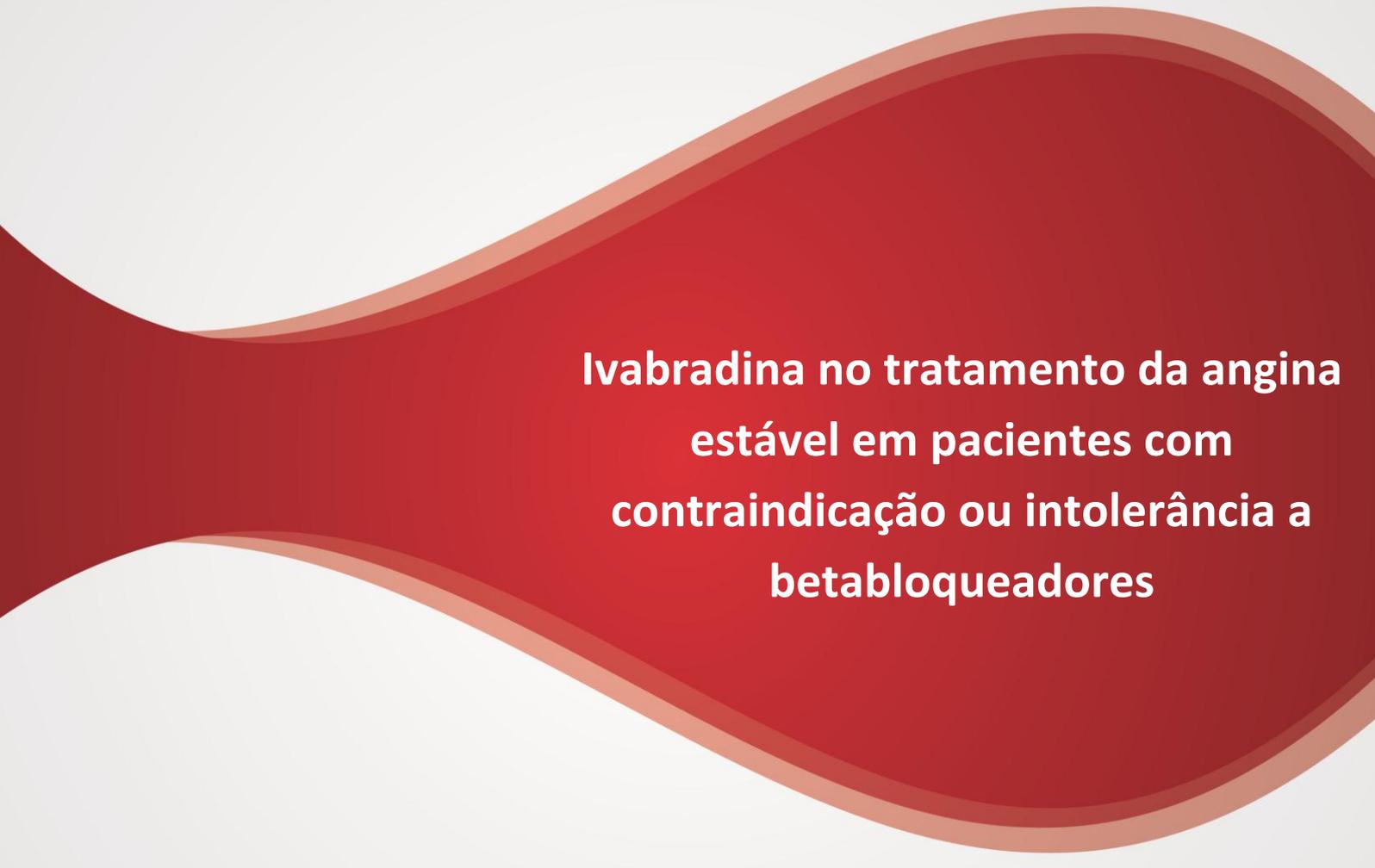


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

A large, stylized red wavy shape that tapers in the middle, resembling a ribbon or a stylized 'S' curve, serves as a background for the title text.

**Ivabradina no tratamento da angina
estável em pacientes com
contra-indicação ou intolerância a
betabloqueadores**

Junho de 2013

2012 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

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.

Cabe 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.	A DOENÇA	1
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	9
4.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	12
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	19
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	27
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	27
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	28
9.	DECISÃO.....	28
10.	REFERÊNCIAS.....	30

1. A DOENÇA

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbidade, incapacidade e morte no mundo e no Brasil, sendo responsáveis por 29% das mortes registradas em 2007. Os gastos com internações pelo SUS totalizaram 1,2 milhões em 2009 e, com envelhecimento da população e mudança dos hábitos de vida, a prevalência e importância das DCV tendem a aumentar nos próximos anos (1).

Uma das manifestações da doença coronariana é a angina estável, sendo definida como síndrome clínica caracterizada tipicamente por desconforto torácico provocado por exercício ou estresse emocional e aliviado por repouso ou nitroglicerina e pode ser atribuído à isquemia do miocárdio. Não apresenta risco imediato à vida, porém a progressão para doença mais grave não pode ser excluída, justificando estratégia eficaz no seu tratamento (2-4).

Angina estável crônica é a manifestação inicial da doença arterial coronariana em 50% dos pacientes. A incapacidade decorrente da doença coronariana é projetada para 80 milhões de DALY'S (*disability-adjusted life-years globally*) em 2020 (5-10).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia indica que todos os indivíduos portadores de angina estável devem utilizar aspirina (11). Os hipolipimiantes devem ser utilizados devido às evidências de redução de risco de morte e de infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal nos estudos de prevenção primária e secundária. Betabloqueadores (BB) são também medicamentos de primeira escolha, pois, em estudos envolvendo idosos, observou-se redução significativa, aproximadamente de 32% de eventos cardíacos fatais e não fatais. Os nitratos não reduzem a mortalidade de portadores de doença arterial coronariana (DAC); entretanto, diminuem frequência e intensidade dos episódios de angina e aumentam tolerância ao esforço, melhorando a qualidade de vida dos idosos portadores de DAC. Podem ser utilizados em associação com outros antianginosos. Nessas circunstâncias, é necessário lembrar a impossibilidade de se associar o nitrato com os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila e vardenafila) utilizados para tratar a disfunção erétil.

Os antagonistas dos canais de cálcio dihidropiridínicos de longa duração e os não dihidropiridínicos, verapamil e diltiazem, são eficazes em aliviar os sintomas e não aumentam a ocorrência de eventos cardíacos em pacientes com DAC. Agentes com ação no metabolismo, como a trimetazidina, também apresentam a capacidade de aumentar a tolerância ao exercício em pacientes com angina. A ação metabólica da trimetazidina, não interfere com o

fluxo coronariano e não modifica parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial e frequência cardíaca (11).

Já os *guidelines* do Reino Unido indicam BB ou antagonistas do canal de cálcio, isoladamente, considerando associação em casos de resposta insatisfatória aos sintomas. Nos casos de combinação, propõem bloqueador do canal de cálcio dihidropiridínico, nifedipina de liberação lenta, anlodipina ou felodipina. Não indicam empregar rotineiramente como primeira escolha fármacos antianginosos diferentes de BB ou antagonistas do canal de cálcio. Nos casos de intolerância ou contraindicações a BB ou antagonistas do canal de cálcio ou ambos, indicam considerar monoterapia com um dos fármacos: nitrato de ação lenta, **ivabradina**, nicorandil ou ranolazina. Consideram um terceiro fármaco antianginoso somente quando não houver resposta de controle de sintomas satisfatória com dois agentes e o paciente estiver aguardando revascularização ou quando esta não estiver indicada (12).

Com o surgimento de procedimentos de revascularização, cirurgia e posteriormente intervenção coronariana percutânea, tornaram-se alternativas altamente efetivas para pacientes com angina estável. Com a evolução dos procedimentos e melhores resultados de eficácia e segurança, muitos profissionais passaram a preferir essas intervenções em vez de condutas medicamentosas somente. No entanto, apesar da viabilidade dos procedimentos, angina por esforço continua sendo um importante problema clínico (13-17).

Estudos demonstram que 500 mil canadenses (2% da população acima de 12 anos de idade) têm angina sintomática (*Canadian Cardiovascular Research Outcomes Team*). Pesquisas no Reino Unido apresentam resultados semelhantes. Revisão extensiva demonstrou aumento da prevalência em mulheres e com taxas variáveis entre diferentes países (18-21).

Dados comprovam que muitos pacientes participantes de ensaios clínicos para intervenções coronarianas desenvolvem ou continuam com angina após a intervenção. Embora existam controvérsias entre escolha de terapia medicamentosa ou intervencionista no tratamento da isquemia em pacientes com angina estável, muitas situações a escolha é clara. Pacientes com persistência dos sintomas de angina apesar do tratamento medicamentoso devem ser considerados para procedimento intervencionista (22,23).

Alguns pacientes não têm indicação para revascularização em decorrência da anatomia coronariana e/ou condições clínicas concomitantes. Salienta-se que este subgrupo é o que mais se beneficia da terapia medicamentosa. A prevenção de sintomas anginosos decorrentes

de exercícios classicamente envolve substâncias que reduzem a demanda de oxigênio pelo miocárdio e/ou aumentam o suprimento de oxigênio em resposta ao exercício.

Os agentes para terapia antianginosa têm sido aprovados pelas agências reguladoras, baseados na melhora da duração da tolerância ao exercício em ensaios clínicos. Inicialmente os agentes antianginosos eram comparados a placebo, recentemente, aprovações têm envolvido testes com outras terapias associadas. Todas as classes de medicamentos antianginosos disponíveis apresentam efeitos similares de melhoria na tolerância ao exercício.

Tratamento para a Angina estável

Embora usados por mais de 100 anos, o mecanismo de ação dos nitratos orgânicos permanece incerto. Inicialmente, o mecanismo primário parecia ser secundário à redução da pré-carga mediada pela potente venodilatação. A redução da pré-carga pode reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio consequente à redução da câmara cardíaca esquerda e como consequência, o estresse sistólico e diastólico na parede. Posteriormente, quando empregados em doses que evitem a tolerância ao nitrato, podem reduzir pressão arterial e aumentar a distensibilidade arterial, reduzindo o consumo de oxigênio. Embora os nitratos possam produzir dilatação das artérias epicárdicas, sua capacidade para aumentar o fluxo coronariano em obstruções por estenoses permanece incerta (24-30). Estudos in vitro e em animais sugerem que os nitratos podem melhorar a eficiência ventricular esquerda, favorecendo a relação de consumo de oxigênio pelo miocárdio por unidade de trabalho (31,32).

Uma característica farmacocinética importante dos nitratos orgânicos é o desenvolvimento de tolerância em terapia sustentada, que é caracterizada pela perda dos efeitos hemodinâmicos e sintomáticos dos nitratos. Tem sido uma das maiores limitações do seu emprego em tratamentos prolongados. Nitroglicerina sublingual é tipicamente prescrita para alívio dos ataques agudos de angina. A maioria dos pacientes usa nitroglicerina sublingual para eventos anginosos em repouso ou desencadeados por exercícios que não melhoram com o repouso (33,34).

Betabloqueadores têm sido agentes frequentes na terapia para doença coronariana e angina por esforço. Betabloqueadores com atividade simpaticomimética parcial têm sido promovidos para emprego em pacientes com angina estável, no entanto, parecem ser menos efetivos e não têm sido empregados regularmente.

Bloqueadores do canal de cálcio são agentes efetivos no tratamento da angina estável. São também agentes efetivos no controle da hipertensão arterial, sendo úteis em pacientes com este perfil (35-42).

As dihidropiridinas (protótipo nifedipina) têm pouco efeito na frequência cardíaca ou condução átrio-ventricular enquanto que seu maior efeito é na resistência periférica. Embora a nifedipina tenha sido a primeira desta classe a ser empregada, outra dihidropiridina, anlodipina, tem sido amplamente empregada no tratamento da angina e hipertensão. Diltiazem e verapamil têm múltiplos efeitos que causam redução no consumo miocárdico de oxigênio incluindo efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos além da redução da resistência periférica. Embora haja evidência que estes agentes possam aumentar o fluxo sanguíneo coronariano, há pouca informação relativa a esse efeito em pacientes com angina estável. De fato, o impacto no fluxo sanguíneo coronariano é complexo com variações dependendo das atividades (repouso ou exercício), diferenças dos efeitos na pressão de perfusão coronariana, variações na demanda de oxigênio pelo miocárdio, auto regulação do fluxo coronariano e impacto diferencial no tempo de perfusão diastólico. Antagonistas do canal de cálcio, principalmente as dihidropiridinas parecem apresentar melhora na biodisponibilidade relativa de óxido nítrico na artéria coronária, melhorando a resposta endotelial vasodilatadora dependente, em consequência, poderia modificar a história natural da aterosclerose (43).

As informações relativas a efeitos de longo período são limitadas, não havendo razão para escolhas específicas prioritárias em relação aos agentes antianginosos baseadas nos desfechos em pacientes com angina de esforço isolada, e função ventricular esquerda normal. Na prática, escolhas racionais são baseadas em pacientes com outras doenças associadas, como betabloqueadores para infarto prévio ou antagonistas de canal de cálcio em hipertensão arterial sistêmica (44-50). Betabloqueadores são considerados primeira escolha em pacientes com doenças arterial coronariana. Há posição comum de que são protetores em doença arterial coronariana crônica com melhora em desfechos clínicos. No entanto, benefício foi somente demonstrado em pacientes com infarto do miocárdio prévio e insuficiência cardíaca congestiva devido à disfunção ventricular esquerda. Nenhum estudo de ampla escala foi conduzido para avaliar efeitos clínicos dos betabloqueadores em pacientes com angina estável. Os estudos especificamente avaliam a capacidade de melhora a tolerância aos exercícios, não tendo poder para determinar os desfechos clínicos de longo prazo (28,29,33-35,51,52).

Após a introdução dos antagonistas do canal de cálcio na década de 80, eles se tornaram extremamente populares para a terapia de hipertensão e pacientes com angina. Resultados de meta-análises geraram dúvidas sobre a possibilidade de efeitos adversos, que levariam estes pacientes ao infarto agudo do miocárdio (53-55). Em consequência, um grande ensaio clínico (*A Coronary Disease Trial Investigating Outcome With Nifedipine GITS – ACTION*) confirmou a segurança deste medicamento. No entanto, 80% dos participantes estavam usando beta-bloqueadores ao mesmo tempo.

Muitos pacientes são tratados com mais de um medicamento contra angina, principalmente em pacientes que não têm indicação para revascularização do miocárdio (56-58). A razão para terapia combinada é que baixas doses de dois diferentes medicamentos poderiam obter o mesmo nível de melhora sintomática com menos efeitos colaterais (59-81). É possível também que adicionando medicamentos com mecanismos de ação diversos poderiam ter ação sinérgica na prevenção de isquemia. No entanto, não há evidências para sustentar essas hipóteses. Dentre as 3 classes de drogas disponíveis, não há evidência de uma droga de primeira escolha, considerando tolerância ao exercício e alívio de sintomas anginosos. Diretrizes canadenses, dos EUA e europeias reconhecem as incertezas nesta escolha, mas em geral, indicam beta-bloqueadores como primeira linha, principalmente em pacientes com história de infarto prévio (82-84). A escolha geralmente é direcionada pela presença de condições clínicas associadas. Pacientes com história prévia de infarto usam preferencialmente beta-bloqueadores. Pacientes com hipertensão usam em geral antagonistas de canal de cálcio. Os beta-bloqueadores são efetivos e podem ter suas doses ajustadas de acordo com a frequência cardíaca (85-91).

A **ivabradina** é um medicamento que pertence à classe dos inibidores do nó sinusal. Avanços no entendimento fisiológico do mecanismo do nó sinusal levaram ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas com efeitos específicos sobre ele (92-95). Reconhece-se que o canal If (*inward funny channel*) é mediador da entrada da corrente mista Na/K, sendo um determinante crítico da atividade do nó sinusal. Este canal é ativado pela hiperpolarização e sua atividade é modulada por estímulos do sistema nervoso autonômico (96). Inibidores específicos do nó sinusal apresentam efeitos seletivos no aumento da resposta cardíaca em repouso e exercício, sem modificar outros aspectos da condução cardíaca e sem efeitos diretos vasculares ou no miocárdio (29,97,98). Ivabradina pode ser usada no tratamento da angina estável como monoterapia ou em combinação com beta bloqueador. Tem principal efeito adverso na visão, em alguns pacientes, inibindo a corrente I_h na retina e

causando aumento da sensibilidade à claridade (efeito luminoso). Estes efeitos em geral são transitórios, e se resolvem espontaneamente em 77% dos pacientes, resultando em poucas paradas com o tratamento em sua decorrência (96,100,101).

Avaliação da morbidade e mortalidade em paciente com angina estável é fundamental para a tomada de decisão com respeito ao manejo da doença. Escolha entre tratamento clínico e revascularização é direcionada, mas não limitada, aos seguintes fatores de risco: idade, comorbidades, anatomia coronariana, modo de apresentação, grau de isquemia ao teste de esforço, resposta sintomática à medicação. Há senso comum que pacientes com angina estável, particularmente aqueles com função ventricular esquerda preservada, apresentam um excelente prognóstico.

No Brasil, os medicamentos atualmente disponíveis para angina estável no SUS são: atenolol, propranolol, anlodipina, verapamil, maleato de enalapril, dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida (102).

2. A TECNOLOGIA

NOME DO MEDICAMENTO: Cloridrato de ivabradina 5,0 e 7,5 mg.

NOME COMERCIAL: Procoralan®

APRESENTAÇÕES: Embalagem contendo 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos.

INDICAÇÕES:

- a) no tratamento da angina estável de pacientes com ritmo sinusal e frequência cardíaca > 60 bpm, em associação aos beta-bloqueadores, reduzindo sintomas, risco de IAM e mortalidade cardiovascular naqueles com angina limitante.
- b) no tratamento sintomático da angina crônica estável nos pacientes com ritmo sinusal normal, que apresentem contra-indicação ou intolerância aos beta-bloqueadores.

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade conhecida à ivabradina ou a um dos componentes da fórmula;
- Frequência cardíaca em repouso abaixo de 60 batimentos por minuto antes do tratamento;
- Choque cardiogênico;
- Infarto agudo do miocárdio;
- Hipotensão grave (<90/50 mmHg);

- Insuficiência hepática grave;
- Síndrome do nódulo sinusal;
- Bloqueio sino-atrial;
- Pacientes com insuficiência cardíaca, com classificação funcional nas classes NYHA III-IV, pela ausência de dados;
- Pacientes portadores de marca-passo;
- Angina instável;
- Bloqueio átrio-ventricular de 3º grau (BAV III);
- Associação aos inibidores potentes do citocromo P450 3A4, tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), os antibióticos da família dos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), os inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) ou a nefazodona;
- Gravidez e/ou amamentação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Arritmias cardíacas

A ivabradina não é eficaz no tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas. O uso da ivabradina não é recomendado nos pacientes que apresentem uma fibrilação atrial ou outras arritmias cardíacas que interfiram no funcionamento do nódulo sinusal. Recomenda-se a monitorização clínica regular da ocorrência de fibrilação atrial (persistente ou paroxística) dos doentes tratados com ivabradina, que deve também incluir monitorização por ECG se clinicamente indicado. Utilização em pacientes com um bloqueio átrio-ventricular de 2º grau. A ivabradina é desaconselhada nos pacientes portadores de um bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (BAV II).

Utilização em pacientes que apresentam bradicardia

A ivabradina não deve ser administrada em pacientes que possuem frequência cardíaca em repouso inferior a 60 bpm antes do início do tratamento. Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso diminuir para menos de 50 bpm ou se o paciente apresentar os sintomas ligados à bradicardia, tais como, tonturas, fadiga ou hipotensão, a posologia deverá ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

Associação com outros tratamentos anti-anginosos

A utilização conjunta da ivabradina com os bloqueadores dos canais do cálcio que reduzem a frequência cardíaca, tais como verapamil ou diltiazem, não é recomendada. A associação da ivabradina aos derivados dos nitratos e aos bloqueadores dos canais do cálcio derivados da dihidropiridina, tal como a anlodipino, não apresenta problemas de segurança. A associação da ivabradina com os bloqueadores dos canais do cálcio derivados da dihidropiridina não demonstrou qualquer eficácia adicional.

Insuficiência cardíaca crônica

A insuficiência cardíaca deve ser estabilizada com um tratamento apropriado antes de considerar o tratamento com a ivabradina. A administração da ivabradina é contraindicada nos portadores de insuficiência cardíaca com classificação funcional NYHA III-IV, devido a ausência de dados clínicos de eficácia e segurança. Em razão do número limitado de pacientes avaliados, a administração da ivabradina deverá ser feita com cautela em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática ou com insuficiência cardíaca com classificação funcional NYHA II.

Acidente vascular cerebral (AVC)

Devido à ausência de dados disponíveis, a utilização da ivabradina é desaconselhada na sequência imediata de um AVC.

Função visual

A ivabradina possui uma influência sobre a função retiniana. Atualmente, não existe evidência de efeito tóxico da ivabradina sobre a retina. A interrupção do tratamento deverá ser considerada se houver uma deterioração inesperada da função visual. A administração da ivabradina deve ser realizada com prudência em pacientes com retinite pigmentar.

POSOLOGIA

A posologia inicial normalmente recomendada é de 5 mg de ivabradina duas vezes ao dia. Após três a quatro semanas de tratamento, a posologia pode ser aumentada para 7,5 mg duas vezes ao dia, em função da resposta terapêutica. Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso diminuir de forma persistente a cerca de 50 batimentos por minuto (bpm), ou se o paciente apresentar sintomas relacionados à bradicardia tais como tonturas, fadiga ou hipotensão, a dose deverá ser reduzida incluindo a possibilidade de uma posologia de 2,5 mg duas vezes ao dia. O tratamento deverá ser descontinuado caso a frequência cardíaca permaneça inferior à 50 bpm ou se os sintomas ligados a bradicardia persistirem.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Pergunta: O uso da ivabradina é eficaz e seguro em pacientes com angina estável com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores em relação à melhora dos desfechos associados quando comparado a placebo?

Para responder a essa pergunta, o demandante elaborou um Parecer Técnico-Científico, com descrição da estratégia de busca, dos critérios de inclusão e exclusão e dos motivos de não inclusão dos artigos excluídos. Apenas apresentaremos os detalhes mais importantes da metodologia e os resultados dos estudos incluídos.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 10 estudos, cinco deles originais, sobre a eficácia e segurança da ivabradina em pacientes com angina estável.

Resultados dos estudos selecionados

Os resultados dos estudos selecionados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características e resultados dos estudos incluídos na revisão da literatura.

Estudo	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS			
Borer e col.	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), duplo-cego, multicêntrico. N = 360 (pacientes com angina estável) Objetivo: avaliar os efeitos antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina. Ivabradina 2,5mg vs Ivabradina 5mg vs Ivabradina 10mg vs Placebo Seguimento: 3 meses	Tempo até a depressão de 1 mm no segmento ST (s)	IVA 2,5	IVA 5	IVA 10	PLAC
		Tempo para angina limitante (s)	32,6±76,4	62,8±79,7	69,6±78,5	9,9±68,5
		Tempo para início da angina (s)	23,1±60,3	41,0±71,1	54,9±74,4	7,4±50,0
		Produto frequência x pressão ao repouso (bpm x mmHg)	44,9±69,0	72,1±83,1	94,9±88,5	28,9±66,5
		Produto frequência x pressão ao pico do exercício (bpm x mmHg)	-740±1696	-1740±2059	-2621±1672	167±1952
INITIATIVE, 2005	ECR, duplo-cego, multicêntrico. N = 939 (pacientes com angina estável) Objetivo: comparar os efeitos antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina e do betabloqueador atenolol	Duração total do exercício (s)	IVA 7,5	IVA 10	ATE 100	p
		Tempo até a depressão de 1 mm no segmento ST (s)	86,8±129,0	91,7±118,8	78,8±133,4	<0,001
		Tempo para angina limitante (s)	98,0±153,7	86,9±128,2	95,6±147,5	<0,001
		Tempo para início da angina	91,8±131,1	96,9±121,2	85,4±133,7	<0,001
		Tempo para início da angina	145,2±153,4	139,6±140,6	135,2±154,7	<0,001

Ivabradina 5mg (4 sem) + (s)
Ivabradina 7,5mg OU
Ivabradina 10mg (12 sem,
2x/dia) vs Atenolol 50mg
(4 sem) + Atenolol 100mg
(12 sem, 1x/dia)

Seguimento: 4 meses

BEAUTIFUL, 2008	ECR, duplo-cego, multicêntrico. N=10917 Objetivo: testar se diminuir a FC com ivabradina reduz morte e morbidade cardiovascular em pacientes com DAC e disfunção sistólica ventricular esquerda. Ivabradina 5mg + Ivabradina 7,5mg 2x/dia vs Placebo Seguimento: mediana 19 meses	Desfecho composto: morte cardiovascular, internação hospitalar por IAM e internação hospitalar por início ou agravamento de insuficiência cardíaca Internação hospitalar por IAM fatal e não fatal Internação hospitalar por revascularização coronária	IVA 7,5 vs PLAC (HR (IC95%)) 1,00 (0,91–1,1, p=0,94) 0,64 (0,49–0,84, p=0,001) 0,70 (0,52–0,93, p=0,016)
BEAUTIFUL, 2009	Análise de subgrupo do estudo BEAUTIFUL de pacientes com FC >70 bpm no baseline	Desfecho composto: morte cardiovascular, internação hospitalar por IAM e internação hospitalar por início ou agravamento da insuficiência cardíaca Internação hospitalar por IAM fatal e não fatal Internação hospitalar por revascularização coronária	IVA 7,5 vs PLAC (HR (IC95%)) 0,76 (0,58–1,00) 0,27 (0,11–0,66) 0,41 (0,17–0,99)
BEAUTIFUL Echo-BNP, 2011	Análise de subgrupo do estudo BEAUTIFUL de 426 pacientes que tiveram leituras ecocardiográficas adequadas. Objetivo: avaliar os efeitos da redução da frequência cardíaca com ivabradina no tamanho do ventrículo esquerdo.	Índice de volume do ventrículo esquerdo no final da sístole (mL/m ² , mudança em relação ao baseline) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (mudança em relação ao baseline)	IVA PLAC p -1,48±13,00 1,85±10,54 0,018 2,00 ±7,02% 0,01±6,20% 0,009
BEAUTIFUL Holter Substudy, 2011	Subestudo Holter de segurança do estudo BEAUTIFUL, com 840 pacientes.	Decréscimo na frequência cardíaca de 24h Frequência cardíaca < 40 bpm (sono) Frequência cardíaca < 40 bpm	IVA PLAC p 6,3±9,5 0,4±7,2 <0,001 22% 6% <0,0001 12% 4% <0,0001 77% 50% <0,0001

			IVA	PLAC	Diferença (ep)
		(acordado)			
		Frequência cardíaca < 50 bpm (sono)	68%	36%	<0,0001
		Frequência cardíaca < 50 bpm (acordado)			
ASSOCIATE, 2009	ECR, duplo-cego, multicêntrico. N=889 Objetivo: avaliar a eficácia antianginosa e anti-isquêmica da ivabradina em pacientes com angina estável crônica recebendo terapia com βbloqueadores Ivabradina 5mg (2 meses, 2x/dia) + Ivabradina 7,5mg (2 meses, 2x/dia) vs Placebo (associados a atenolol 50mg/dia) Seguimento: 4 meses	FC em repouso (mudança em comparação ao baseline: média ±dp) FC no pico do exercício (comparação ao baseline) Produto frequência x pressão repouso (comparação ao baseline) Produto frequência x pressão exercício (comparação ao baseline) Duração total do exercício Tempo até angina limitante Tempo até início da angina Tempo até depressão de 1mm no segmento ST	-8,7±9,8 -11,3±13,2 -1269±1655 -1630±3474 24,3±65,3 26,0±65,7 49,1±83,3 45,7±93,0	-1,4±9,8 -0,9±12,3 -360±1622 -66±3447 7,7±63,8 9,4±63,8 22,7±79,1 15,4±86,6	-7,4 (0,6) -10,8 (0,8) -920 (99) -1612 (219) 16,3 (4,3) 16,3 (4,3) 25,5 (5,4) 28,5 (6,0)
Amosova e col., 2011	ECR cego, estudo piloto N=29 (com DAC, angina estável e disfunção ventricular esquerda) Objetivo: comparar a eficácia anti-anginosa e anti-isquêmica da associação ivabradina + bisoprolol vs bisoprolol em pacientes com angina estável Bisoprolol 5mg 1x/dia + ivabradina 5mg (↑7,5mg após 2 sem) vs bisoprolol ↑7,5mg, em seguida, para 10mg. Seguimento: 2 meses	FC repouso (bpm) FC no pico do exercício (bpm) Número médio semanal de ataques de angina que requerem consumo de nitrato sublingual Angina estável nível 1 (CCS I) Distância no teste de 6 minutos (m) Carga de trabalho (no teste de 6 minutos)	IVA+BISO Antes Depois 76,6±4,6 59,3±2,5 132,2±15,8	BISO Antes Depois 75,9±3,0 60,5±2,3 110,4±9,0	p NS <0,001 0,041 0,037 <0,045 <0,05

Legenda: IVA: ivabradina; PLAC: placebo; ATE: atenolol; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; FC: frequência cardíaca; bpm: batidas por minuto; sem: semanas; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; dp: desvio padrão; ep: erro padrão; BISO: bisoprolol; NS: não significativo.

Considerações apresentada pelo demandante no parecer técnico-científico encaminhado

“A frequência cardíaca elevada é um relevante fator de risco cardiovascular, logo, a redução da frequência cardíaca deve ser um objetivo primário do tratamento. A ivabradina é tão eficaz quanto o atenolol em pacientes com angina estável, com demonstração da não-inferioridade para todos os critérios dos testes de tolerância ao esforço. Além disso, a ivabradina foi associada com redução estatisticamente significativa de desfechos cardiovasculares em pacientes com DAC e disfunção sistólica ventricular esquerda com angina limitante quando comparada ao placebo”.

“Os desfechos clínicos favoráveis comprovam a eficácia antiisquêmica e antianginosa da ivabradina para tratamento da angina crônica estável, indicando benefício potencial em pacientes que apresentam contraindicação ou intolerância aos betabloqueadores”.

Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC não considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Por isso, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

4. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Foi analisado o estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante, do qual os detalhes importantes e fundamentais serão descritos a seguir.

Objetivo

Desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso de ivabradina versus não tratar no tratamento da angina estável em pacientes com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e contraindicação ou intolerância a beta-bloqueadores.

População-alvo

Pacientes com angina estável, frequência cardíaca ≥ 70 bpm e contraindicação ou intolerância a beta-bloqueadores.

Horizonte da análise

Foi analisado o horizonte de tempo *lifetime* (até 30 anos), de forma a refletir o horizonte de vida dos pacientes acompanhados no modelo.

Perspectiva

Sistema Único de Saúde.

Comparadores

Ivabradina versus não tratar.

Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Anos de vida salvos;
- Hospitalizações por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) evitadas;
- Hospitalizações por Insuficiência Cardíaca (IC) evitadas;
- Revascularizações do miocárdio evitadas.

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, hospitalizações por IAM e IC, revascularizações e consultas e exames para acompanhamento dos pacientes pós eventos cardiovasculares.

Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

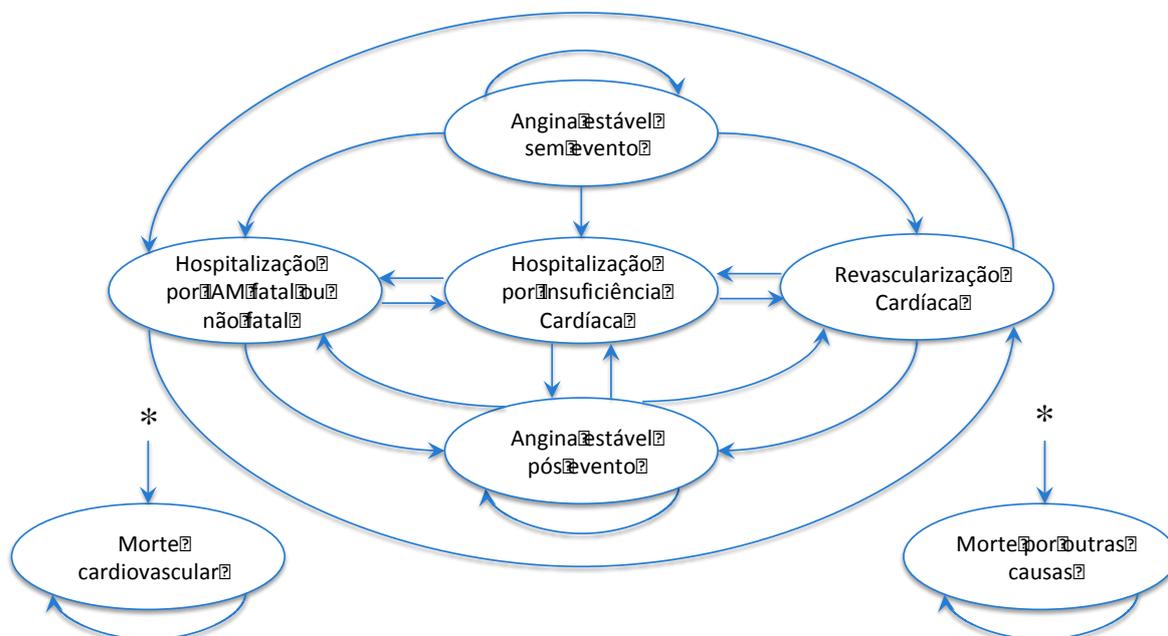
Estrutura do modelo

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento da angina estável em pacientes com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e contraindicação ou intolerância a beta-bloqueadores com ivabradina versus não tratar.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou pacientes com angina estável ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: angina estável sem evento, hospitalização por infarto agudo do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca, revascularização cardíaca, angina estável pós evento, morte cardiovascular e morte por outras causas.

Foram considerados ciclos de 6 meses, ou seja, a cada 6 meses foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde. A Figura 1 abaixo representa a estrutura do modelo.

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.



* Os pacientes podem progredir para morte cardiovascular ou por outras causas a partir de todos os estados de saúde.

O paciente inicia o tratamento com ivabradina ou não trata com medicamento de mesma classe após contraindicação ou intolerância aos betabloqueadores no estado de “angina estável sem evento”. Ao longo dos ciclos de Markov os pacientes podem permanecer neste estado, sofrer um evento cardiovascular e necessitar de uma hospitalização por IAM, hospitalização por IC ou de uma revascularização cardíaca, morrer por causas cardiovasculares ou por outras causas. Pacientes sofrendo um evento cardiovascular (IAM, IC ou revascularização) podem sobreviver ao evento e passar para o estado de “angina estável pós evento”, ou ainda podem morrer por causas cardiovasculares ou por outras causas. Pacientes no estado de “angina estável pós evento” podem sofrer novos eventos cardiovasculares, morrer por causas cardiovasculares ou por outras causas.

Dados de eficácia

Os dados de eficácia foram retirados do estudo BEAUTIFUL, com os resultados apresentados para o subgrupo de pacientes com angina limitante e frequência cardíaca > 70

bpm, como apresentado na Tabela 2. Os desfechos grifados em negrito foram utilizados diretamente no modelo econômico.

Tabela 2. Dados de eficácia obtidos do estudo Beautiful

Desfechos secundários	Ivabradina	Placebo	HR	IC 95%	p-valor
Mortalidade					
<i>Todas as causas</i>	10,6%	12,9%	0,83	(0,54 - 1,28)	0,40
<i>Morte cardiovascular</i>	9,2%	10,5%	0,90	(0,56 - 1,44)	0,66
<i>Morte cardíac</i>	1,4%	2,5%	0,59	(0,20 - 1,77)	0,34
Insuficiência cardíac					
<i>Hospitalização por início recente ou piora da IC</i>	5,2%	5,5%	0,96	(0,51 - 1,82)	0,91
<i>Morte cardiovascular ou hospitalização por início recente ou piora da IC</i>	11,7%	14,3%	0,84	(0,56 - 1,26)	0,41
Desfechos coronaries					
<i>Hospitalização por IAM fatal e não fatal</i>	1,7%	6,3%	0,27	(0,11 - 0,66)	0,002
<i>Hospitalização por IAM fatal e não fatal e angina instável</i>	5,7%	8,5%	0,68	(0,39 - 1,19)	0,18
<i>Revascularização coronária</i>	2,0%	5,0%	0,41	(0,17 - 0,99)	0,04

Foram calculadas probabilidades de transição entre os estados de saúde, para o primeiro ano da análise do modelo considerando o uso de ivabradina e para o modelo considerando o não tratamento.

Os dados de mortalidade por outras causas foram extraídos do IBGE¹. A mortalidade considera pacientes com idade inicial média de 65 anos. Esta probabilidade aumenta com o aumento da idade dos pacientes ao longo do modelo.

Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso, tratamento das complicações cardiovasculares e acompanhamento dos pacientes após um evento cardiovascular.

O tratamento com ivabradina considerou as seguintes doses de tratamento:

- Primeiro ano da análise: 56% dos pacientes são tratados durante todo o primeiro ano com ivabradina 5mg duas vezes ao dia; os 44% restantes dos pacientes recebem tratamento com ivabradina 5mg duas vezes ao dia por 15 dias depois necessitam de um aumento de dose para ivabradina 7,5mg duas vezes ao dia **Erro! Indicador não efimido..**
- Anos subsequentes: 63% dos pacientes mantém o tratamento com ivabradina 5mg duas vezes ao dia; os 37% restantes dos pacientes são tratados com ivabradina 7,5mg duas vezes ao dia.

O CUSTO UNITÁRIO DE IVABRADINA 5MG E 7,5MG FOI CONSIDERADO DE ACORDO COM O PREÇO PROPOSTO PELO FABRICANTE PARA A INCORPORAÇÃO DO MEDICAMENTO, SENDO ESTE INFERIOR AO PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO OBTIDO DA LISTA DE PREÇOS DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED)² (TABELA 3).

Tabela 3. Custo dos medicamentos

Medicamento	Nome Comercial	Preço Proposto para Incorporação
Ivabradina 5 mg x 56 comp	Procoralan®	R\$ 55,44
Ivabradina 7,5 mg x 56 comp	Procoralan®	R\$ 84,00

O detalhamento do cálculo de custos de tratamento por ciclo de 6 meses está apresentado na Tabela 4 para o primeiro ciclo da análise e na

Tabela 5 para os ciclos subsequentes.

Tabela 4. Custo de tratamento com ivabradina no primeiro ciclo da análise (6 meses)

Medicamentos	Protocolo	Custo/dose	Doses/ano	Custo anual	% pacientes	Custo ponderado
Ivabradina 5 mg	5 mg 2x/dia	R\$0,99	360	R\$356,40	56%	R\$199,58
Pacientes com aumento de dose						
Ivabradina 5 mg	5 mg 2x/dia	R\$0,99	30	R\$29,70	44%	R\$13,07
Ivabradina 7,5 mg	7,5mg 2x/dia	R\$1,50	330	R\$495,00	44%	R\$217,80
Total						R\$430,45

Tabela 5. Custo de tratamento com ivabradina nos ciclos subsequentes da análise

Medicamentos	Protocolo	Custo/ dose	Doses/ ano	Custo anual	% pacientes	Custo ponderado
Ivabradina 5 mg	5 mg 2x/dia	R\$0,99	360	R\$356,40	63%	R\$224,53
Pacientes com aumento de dose						
Ivabradina 7,5 mg	7,5mg 2x/dia	R\$1,50	360	R\$540,00	37%	R\$199,80
Total						R\$424,33

Caso os pacientes sofressem um evento cardiovascular (hospitalização por IAM, hospitalização por IC ou revascularização coronária), foram considerados custos associados ao tratamento de cada evento, para hospitalizações por IAM, para hospitalizações por IC e para revascularizações coronárias.

Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

Três desfechos foram considerados na análise: casos de infarto agudo do miocárdio evitados, casos de rasvascularização evitados e anos de vida salvos. Portanto, três razões de custo-efetividade incremental foram calculadas.

Os resultados de custo da comparação de ivabradina com não tratamento estão apresentados na Tabela 6 e os resultados comparativos de efetividade estão apresentados na

Tabela 7 para valores não descontados e na

Tabela 8 para valores descontados.

Tabela 6. Resultados de custo por alternativa de tratamento

Tipos de custo	Ivabradina	Não tratar	Incremental
Medicamentos	R\$8.339,66	R\$0,00	R\$8.339,66
Hospitalização por IAM	R\$246,13	R\$857,91	-R\$611,78

Hospitalização por IC	R\$388,09	R\$386,39	R\$1,70
Revascularização	R\$1.641,87	R\$3.816,90	-R\$2.175,03
Follow-up pós IAM, IC ou Revascularização	R\$2.506,00	R\$3.257,57	-R\$751,57
Follow-up sem evento	R\$3.321,36	R\$2.398,31	R\$923,06
Total	R\$16.443,11	R\$10.717,07	R\$5.726,04
Total (Descontado)	R\$11.849,89	R\$7.725,73	R\$4.124,16

Tabela 7. Resultados de efetividade por alternativa de tratamento (não descontados)

Tipos de desfecho	Ivabradina	Não tratar	Incremental
Hospitalização por IAM	0,1133	0,3948	-0,2815
Hospitalização por IC	0,3438	0,3423	0,0015
Revascularização	0,1323	0,3075	-0,1752
Anos de vida	9,8336	9,1520	0,6816

Tabela 8. Resultados de efetividade por alternativa de tratamento (descontados a valor presente)

Tipos de desfecho	Ivabradina	Não tratar	Incremental
Hospitalização por IAM	0,0809	0,2866	-0,2057
Hospitalização por IC	0,2457	0,2485	-0,0028
Revascularização	0,0945	0,2232	-0,1287
Anos de vida	7,1893	6,7987	0,3906

Os resultados de custo-efetividade, expressos como custo incremental por infarto agudo do miocárdio evitado, por revascularização evitada e por ano de vida salvo, estão apresentados na Tabela 9.

A razão de custo-efetividade incremental calculada para os diferentes desfechos da análise resultou em R\$20.052,32 por caso de IAM evitado, R\$32.041,54 por revascularização evitada e R\$10.558,20 por ano de vida salvo (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados de custo-efetividade descontados no horizonte de tempo de 30 anos (lifetime)

	Ivabradina	Não tratar	Incremental
Custo total	R\$11.849,89	R\$7.725,73	R\$4.124,16
Hospitalizações por IAM	0,0809	0,2866	-0,2057
RCEI (R\$ / IAM evitado)			R\$20.052,32
Revascularizações	0,0945	0,2232	-0,1287
RCEI (R\$ / Revascularização evitada)			R\$32.041,54
Anos de vida (descontados)	7,1893	6,7987	0,3906
RCEI (R\$ / ano de vida salvo)			R\$10.558,20

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi analisado o estudo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante, do qual os detalhes importantes e fundamentais serão descritos a seguir. Importante salientar que os autores consideraram três cenários na análise: cenário base, cenário alternativo e cenário restrito.

Cenário base

Segundo o IBGE, a projeção da população Brasileira acima de 40 anos para 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016 é de 66.453.759, 68.184.120, 69.927.435, 71.694.330 e 73.493.560 habitantes, respectivamente. Considerou-se que 26,8% destes seriam cobertos pelo Sistema Suplementar de Saúde. A **prevalência de angina estável na população brasileira foi estimada como 8,2% para a população acima de 40 anos**. Destes, considera-se que **47,2% apresentariam frequência cardíaca acima de 70 bpm** de acordo com dados do estudo BEAUTIFUL. Considera-se ainda que **30% apresentariam intolerância ou contra-indicação ao tratamento com betabloqueadores**. A população estimada como elegível ao tratamento com ivabradina para os próximos 5 anos está apresentada na Tabela 10.

Tabela 10. População elegível ao tratamento – cenário base

Projeção da população elegível	2012	2013	2014	2015	2016
População acima de 40 anos	66.453.759	68.184.120	69.927.435	71.694.330	73.493.560
População com cobertura exclusiva do SUS	48.644.152	49.910.776	51.186.882	52.480.250	53.797.286
Casos de angina estável	3.988.820	4.092.684	4.197.324	4.303.380	4.411.377
Casos com FC \geq 70 bpm	1.882.723	1.931.747	1.981.137	2.031.196	2.082.170
Casos com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores	564.817	579.524	594.341	609.359	624.651

Considera-se que os pacientes serão acompanhados por até 5 anos, como descrito na Tabela 11.

Tabela 11. Projeção dos pacientes em tratamento a cada ano da análise – cenário base

Ano de início do tratamento	Ano de acompanhamento				
	2012	2013	2014	2015	2016
1	564.817	14.707	14.817	15.018	15.292
2	0	564.817	14.707	14.817	15.018
3	0	0	564.817	14.707	14.817
4	0	0	0	564.817	14.707
5	0	0	0	0	564.817
Total	564.817	579.524	594.341	609.359	624.651

Tabela 12. Custo anual total por paciente em acompanhamento por ano de tratamento

Ano de tratamento	Ivabradina	Não tratar
1	R\$1.444,22	R\$759,85
2	R\$1.440,02	R\$966,76
3	R\$1.338,83	R\$906,33

4	R\$1.241,59	R\$844,80
5	R\$1.148,29	R\$783,22

A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada foi calculado o impacto orçamentário da incorporação da ivabradina ao Sistema Único de Saúde. Este impacto orçamentário considera um cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis passariam a ser imediatamente tratados com ivabradina.

Tabela 13. Impacto orçamentário projetado – cenário base

Custo Total	2012	2013	2014	2015	2016
Ivabradina	R\$815.719.758	R\$834.585.258	R\$798.771.438	R\$763.988.443	R\$730.384.470
Não tratar	R\$429.176.812	R\$557.216.389	R\$537.389.888	R\$516.221.120	R\$494.369.463
Incremental	R\$386.542.947	R\$277.368.868	R\$261.381.551	R\$247.767.323	R\$236.015.007

Pode ser estimado, portanto, **um impacto orçamentário de R\$386 milhões para incorporação da ivabradina ao Sistema Único de Saúde no primeiro ano após a incorporação e de R\$1,4 bilhões em 5 anos.**

Cenário alternativo

Foi avaliado um cenário de impacto orçamentário alternativo, no qual foi considerada a **estimativa de 30 casos de angina estável para cada caso de infarto agudo do miocárdio hospitalizado em um ano.** Considerando-se que em 2011 foram registrados **58.167 casos de hospitalização por IAM no SUS**, estima-se a existência de **1.745.010 pacientes com angina estável tratados no SUS.** Considerando-se que destes pacientes **47,2% teriam frequência cardíaca maior que 70 bpm** e que **30% apresentariam contraindicação ou intolerância a betabloqueadores**, seriam estimados **247.093 pacientes elegíveis** a tratamento com ivabradina no SUS.

Entre 2008 e 2011 foi observado um crescimento médio anual de 7,6% no número de casos hospitalizados de IAM. Projetando-se este crescimento para os anos subsequentes da análise foi estimada a população elegível ao tratamento com ivabradina para os próximos 5 anos, como detalhado na Tabela 14.

Tabela 14. População elegível ao tratamento – cenário alternativo

Projeção da população elegível	2012	2013	2014	2015	2016
Casos de angina estável	1.745.010	1.877.631	2.020.331	2.173.876	2.339.090
Casos com FC \geq 70 bpm	823.645	886.242	953.596	1.026.069	1.104.051
Casos com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores	247.093	265.873	286.079	307.821	331.215

Considerou-se que os pacientes serão acompanhados por até 5 anos, como descrito na Tabela 15.

Tabela 15. Projeção dos pacientes em tratamento a cada ano da análise – cenário alternativo

Ano de início do tratamento	Ano de acompanhamento				
	2012	2013	2014	2015	2016
1	247.093	18.779	20.206	21.742	23.394
2	0	247.093	18.779	20.206	21.742
3	0	0	247.093	18.779	20.206
4	0	0	0	247.093	18.779
5	0	0	0	0	247.093
Total	247.093	265.873	286.079	307.821	331.215

Multiplicando-se a população elegível a cada ano pelos custos de tratamento detalhados na Tabela 12 foi calculado o novo cenário de impacto orçamentário da incorporação da ivabradina ao SUS, detalhado na Tabela 16.

Tabela 16. Impacto orçamentário projetado – cenário alternativo

Custo Total	2012	2013	2014	2015	2016
Ivabradina	R\$356.857.161	R\$382.939.443	R\$387.040.619	R\$392.429.045	R\$399.200.007
Não tratar	R\$187.754.210	R\$253.148.818	R\$257.457.845	R\$261.819.325	R\$266.502.869

Incremental	R\$169.102.951	R\$129.790.625	R\$129.582.774	R\$130.609.720	R\$132.697.138
-------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Em um cenário alternativo conservador, foi estimado um **impacto orçamentário de R\$169 milhões para incorporação da ivabradina ao SUS no primeiro ano após a incorporação, e de R\$692 milhões em 5 anos.**

Cenário restrito

Finalmente, foi avaliado um último cenário para a incorporação de ivabradina, considerando-se **elegíveis somente os pacientes que já tenham sido submetidos previamente à angioplastia ou revascularização**. Foi avaliado desta forma um **subgrupo de pacientes com angina estável, frequência cardíaca > 70 bpm, contraindicação ou intolerância a betabloqueadores, e que tenham sido submetidos previamente a procedimento de revascularização ou angioplastia**. Este subgrupo foi selecionado devido ao elevado risco de mortalidade e reincidência da realização dos procedimentos cirúrgicos.

Neste cenário a nova população elegível ao tratamento com ivabradina está descrita na Tabela 17.

Tabela 17. População elegível ao tratamento – cenário restrito

Projeção da população elegível	2012	2013	2014	2015	2016
Casos de angina estável	1.745.010	1.877.631	2.020.331	2.173.876	2.339.090
Casos com FC ≥ 70 bpm	823.645	886.242	953.596	1.026.069	1.104.051
Casos com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores	247.093	265.873	286.079	307.821	331.215
Casos com revascularização ou angioplastia prévia	86.483	93.055	100.128	107.737	115.925

Considera-se que os pacientes serão acompanhados por até 5 anos, como descrito na Tabela 18.

Tabela 18. Projeção dos pacientes em tratamento a cada ano da análise – cenário restrito

Ano de início do tratamento	Ano de acompanhamento				
	2012	2013	2014	2015	2016
1	86.483	6.573	7.072	7.610	8.188

2	0	86.483	6.573	7.072	7.610
3	0	0	86.483	6.573	7.072
4	0	0	0	86.483	6.573
5	0	0	0	0	86.483
Total	86.483	93.055	100.128	107.737	115.925

Considerando-se que no ano de 2011 foram realizados 81.264 procedimentos de angioplastia ou revascularização do miocárdio no SUS e que destes, somente os casos com intolerância ou contraindicação a betabloqueadores passariam a receber ivabradina no cenário avaliado, acumulando novos pacientes a cada ano da análise, a estimativa variando de 86.483 a 115.925 pacientes tratados por ano segue uma ordem de grandeza compatível.

Multiplicando-se a população elegível a cada ano pelos custos de tratamento detalhados na Tabela 12 foi calculado o novo cenário restrito de impacto orçamentário da incorporação da ivabradina ao Sistema Único de Saúde, detalhado na Tabela 19.

Tabela 19. Impacto orçamentário projetado – cenário restrito

Custo Total	2012	2013	2014	2015	2016
Ivabradina	R\$124.900.006	R\$134.028.805	R\$135.464.217	R\$137.350.166	R\$139.720.002
Não tratar	R\$65.713.973	R\$88.602.086	R\$90.110.246	R\$91.636.764	R\$93.276.004
Incremental	R\$59.186.033	R\$45.426.719	R\$45.353.971	R\$45.713.402	R\$46.443.998

Em um cenário restrito de incorporação da ivabradina, o **impacto orçamentário estimado para o Sistema Único de Saúde seria de R\$ 59 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 242 milhões em 5 anos.**

Conclusão dos autores

Os resultados de eficácia foram levantados dos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas sobre o tratamento medicamentoso da angina estável com ivabradina comparada a um grupo placebo com o objetivo de determinar o quanto o tratamento impacta na redução da incidência de eventos cardiovasculares e de mortalidade. O tratamento com ivabradina mostrou reduzir de forma significativa as hospitalizações por infarto agudo do

miocárdio fatal e não fatal e as revascularizações coronárias em pacientes com frequência cardíaca acima de 70 bpm. Houve resultado favorável também para redução de mortalidade e hospitalizações por insuficiência cardíaca, porém não estatisticamente significativo. Esta incerteza sobre os resultados foi testada em análise de sensibilidade.

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com ivabradina tem maior benefício comparado ao não tratamento no cenário base da análise e gerou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$10.558,00 por ano de vida salvo.

*A análise de impacto orçamentário estimou qual será a necessidade máxima de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com ivabradina ao SUS. Foi estimado um impacto variando **R\$59 a R\$386 milhões** no primeiro ano após a incorporação e de **R\$242 milhões a R\$1,4 bilhões em 5 anos**.*

Comentários adicionais sobre o método:

- a) Nos estudos iniciais, foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo para depressão do segmento ST, início da angina e tempo total de duração do exercício, favoráveis à ivabradina. Por outro lado, as diferenças em relação ao número de ataques de angina e consumo de nitratos de curta duração, de modo geral, não foram estatisticamente significativas em relação aos comparadores. Os achados devem ser interpretados considerando sua aplicação clínica diária.
- b) De maneira geral, eventos adversos visuais, bradicardia e extrassístoles foram os mais comuns, sendo mais prevalentes no grupo ivabradina.
- c) A presente proposta é para pacientes com **angina estável e contraindicações ou intolerância a betabloqueadores**. No entanto, intolerância a betabloqueadores não foi adequadamente caracterizada nos critérios de elegibilidade na maioria dos estudos. Ao contrário, em alguns estudos, os betabloqueadores foram empregados em associação à ivabradina.
- d) O demandante apresenta indicação para pacientes com angina estável, genericamente. No entanto, os achados apresentados como base de (estudo BEAUTIFUL / análise post hoc) consideram somente pacientes que além de frequência cardíaca acima de 70 bpm, tinham disfunção ventricular esquerda e angina limitante na admissão ao estudo, dentre outras particularidades clínicas. Observa-se que a

análise foi *post hoc*, devendo ser considerada somente como especulativa e geradora de hipóteses.

- e) Além de se considerar todos os **critérios de elegibilidade**, os **desfechos primários e secundários** que **deixaram de ser obtidos**, no grupo total e subgrupo de pacientes com frequência cardíaca acima de 70 bpm, foram: desfecho composto por **morte cardiovascular, hospitalização por infarto agudo do miocárdio e hospitalização por surgimento ou piora da insuficiência cardíaca**; mortalidade por todas as causas; morte de origem cardíaca (morte por infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca ou morte relacionada a procedimentos cardíacos), morte cardiovascular (morte de origem cardíaca, decorrente de procedimento vascular, morte por arritmia presumida, decorrente de acidente vascular cerebral, outras mortes de origem vascular, morte súbita de causa desconhecida) ou hospitalização por surgimento ou piora de insuficiência cardíaca.
- f) O subgrupo da análise *post hoc* (frequência cardíaca maior de 70 bpm, disfunção ventricular esquerda com angina limitante à admissão) demonstrou significância estatística **somente** nos desfechos secundários, composto por hospitalização por infarto agudo do miocárdio (fatal e não fatal); hospitalização por infarto agudo do miocárdio (fatal e não fatal) ou angina instável e revascularização coronariana.

Comentários da Análise de Custo-efetividade (SCTIE)

- a) Para o objetivo proposto e população alvo, ressalta-se novamente que deveria se caracterizar a amostra do modelo como: pacientes com disfunção ventricular esquerda, angina limitante na admissão e estar usando tratamento ideal pleno para insuficiência cardíaca. Faltam evidências da caracterização de intolerância a betabloqueadores.
- b) Como comparador, poderia ter sido empregado outro padrão vigente de tratamento (bloqueadores de canal de cálcio ou associação medicamentosa). Comparação com não tratamento restringe o espectro do modelo.
- c) Os desfechos de saúde considerados no modelo do demandante foram: anos de vida salvos, hospitalizações por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) evitadas; hospitalizações por Insuficiência Cardíaca (IC) evitadas; revascularizações do miocárdio evitadas. No entanto, no estudo apresentado como referência (BEAUTIFUL), ivabradina não demonstrou redução de mortalidade nem de hospitalizações por insuficiência

cardíaca. Em análise *post hoc* do subgrupo acima referenciado, ivabradina demonstrou somente redução de hospitalizações por IAM e revascularização coronariana. Dessa forma, os desfechos apresentados no modelo não podem ser considerados ideais, tendo em vista as evidências científicas disponíveis na literatura. A análise subsequente do modelo torna-se limitada.

- d) Não há referência de como foi estimado o uso dos recursos no modelo.
- e) Não foram considerados os eventos adversos da ivabradina.
- f) Não há referência de como a estimativa de intolerância aos betabloqueadores foi calculada.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC, presentes na 12ª Reunião Ordinária do plenário realizada nos dias 05 e 06/02/2013, recomendaram, por unanimidade, a não incorporação no SUS do medicamento ivabradina para o tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores.

7. CONSULTA PÚBLICA

O relatório sobre a análise da ivabradina para o tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores esteve em consulta pública de 06/03/2013 a 26/03/2013 (Consulta Pública nº 12). Houve cinco contribuições de sociedade médica (1), instituição de ensino (1), empresa (1) e instituição de saúde / hospital (2). As contribuições e os argumentos da CONITEC estão na tabela a seguir.

Tabela. Contribuições da consulta pública e argumentos da CONITEC.

Contribuinte (Empresa)	CONITEC
Questionamento sobre a disfunção ventricular esquerda	A consideração em relação à disfunção ventricular esquerda é válida, dado que o estudo considerado como base para o pedido de incorporação é uma análise deste subgrupo. A caracterização como limitação almeja, simplesmente, apontar para a validade externa do estudo

apresentado. Com relação às características dos critérios de seleção, a generalização torna-se questionável.

Menção a outros estudos do demandante que não foram incluídos

Em relação aos demais estudos apresentados, incluíram diferentes perfis de pacientes, porém os desfechos não foram mortalidade, hospitalizações e revascularizações (maior importância clínica). Somente foram avaliados no relatório os estudos concernentes à solicitação em questão.

Críticas às limitações apontadas da análise econômica

Os resultados da análise econômica (análise de sensibilidade), considerando os valores dos parâmetros menos favoráveis à ivabradina, apontam que, com relação à revascularização coronária, haveria mais eventos no grupo ivabradina (+0,0104) com um custo superior (+R\$5.933,80), representando um cenário dominado.

Com relação à morte cardiovascular, esta também poderia ser maior com o uso de ivabradina (5,21%), assim o resultado seria dominado para ivabradina, ou seja, com maior custo e menor efetividade.

Deve-se salientar ainda que na análise de sensibilidade probabilística, em torno de 30% dos resultados da razão de custo-efetividade incremental estão no quadrante II (maior custo e menor efetividade da ivabradina).

As outras contribuições não descritas nesse parecer apenas citam experiências profissionais e institucionais da utilização de ivabradina na prática clínica.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/04/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a ivabradina para o tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 44/2013.

9. DECISÃO

PORTARIA N.º 29, de 12 de JUNHO de 2013.

Decisão de não incorporar o medicamento ivabradina no tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores no Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO 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 incorporado o medicamento ivabradina no tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores no âmbito no 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://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

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.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

10. REFERÊNCIAS

- 1- World Health Organization. Global Burden of Disease. Disponível em: URL:http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
- 2- Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, et al. Numéro thématique : surveillance épidémiologique des causes de décès en France. Les causes médicales de décès en France em 2004 et leur évolution 1980-2004. Accessed 9 February 2011. <http://www.invs.sante.fr/beh/>.
- 3- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341—81.
- 4- Fraker Jr TD, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 207;116:2762—72.
- 5- Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29:154—163.
- 6- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics: 2009 update – a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480—486.
- 7- Lampe FC, Morris RW, Walker M, Shaper AG, Whincup PH. Trends in rates of different forms of diagnosed coronary heart disease, 1978 to 2000: prospective, population based study of British men. *BMJ* 2005; 330:1046.
- 8- McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001; 104:19—24.
- 9- Murphy NF, Simpson CR, MacIntyre K, McAlister FA, Chalmers J, McMurray JJ. Prevalence, incidence, primary care burden and medical treatment of angina in Scotland: age, sex and socioeconomic disparities: a population-based study. *Heart* 2006; 92:1047—1054.
- 10- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341—1381.
- 11- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1): 1-33

- 12- Stable angina: FULL guideline (July 2011). National Clinical Guidelines Centre. Available on: www.NICE.org.uk
- 13- Anderson GM, Lomas J. Monitoring the diffusion of a technology: coronary artery bypass surgery in Ontario. *Am J Public Health* 1988;78: 251-4.
- 14- Ugnat AM, Naylor CD. Trends in coronary artery bypass grafting in Ontario from 1981 to 1989. *CMAJ* 1993;148:569-75.
- 15- Hassan A, Newman A, Ko DT, et al. Increasing rates of angioplasty versus bypass surgery in Canada, 1994-2005. *Am Heart J* 2010;160: 958-65.
- 16- Naylor CD, Ugnat AM, Weinkauf D, Anderson GM, Wielgosz A. Coronary artery bypass grafting in Canada: what is its rate of use? Which rate is right? *CMAJ* 1992;146:851-9.
- 17- Dalen JE, Goldberg RJ, D'Arpa D, et al. Coronary heart disease in Massachusetts: the years of change (1980-1984). *Am Heart J* 1990;119: 502-12.
- 18- Chow CM, Donovan L, Manuel D, Johansen H, Tu JV. Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada. *Can J Cardiol* 2005;21:1265-71.
- 19- Cannon PJ, Connell PA, Stockley IH, Garner ST, Hampton JR. Prevalence of angina as assessed by a survey of prescriptions for nitrates. *Lancet* 1988;1:979-81.
- 20- Payne N, Saul C. Variations in use of cardiology services in a health authority: comparison of coronary artery revascularisation rates with prevalence of angina and coronary mortality. *BMJ* 1997;314:257-61.
- 21- Hemingway H, Langenberg C, Damant J, et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526-36.
- 22- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
- 23- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
- 24- Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. *Am Heart J* 1995;129:527-35.
- 25- Tzivoni D, Kadr H, Braat S, et al. Efficacy of mibefradil compared with amlodipine in suppressing exercise-induced and daily silent ischemia: results of a multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 1997;96: 2557-64.
- 26- Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. Clinically effective without tolerance or rebound. Minitran efficacy study group. *Circulation* 1995;91: 1368-74.
- 27- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.

- 28- Parker JO, Porter A, Parker JD. Propranolol in angina pectoris. Comparison of long-acting and standard-formulation propranolol. *Circulation* 1982;65:1351-5.
- 29- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
- 30- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393-405
- 31- Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-6.
- 32- Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249-56.
- 33- Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311-6
- 34- Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96-103.
- 35- Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:409-17.
- 36- Glasser SP, Gana TJ, Pascual LG, Albert KS. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J* 2005;149:e1-9.
- 37- van Dijk RB, Lie KI, Crijns HJ. Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988;9:1194-9.
- 38- De Divitiis O, Liguori V, Di Somma S, et al. Bisoprolol in the treatment of angina pectoris: a double blind comparison with verapamil. *Eur Heart J* 1987;8(suppl M):43-54.
- 39- Frishman WH, Glasser S, Stone P, et al. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-14.
- 40- Schneider W, Maul FD, Bussmann WD, et al. Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. *Eur Heart J* 1988;9:149-58.
- 41- Kohli RS, Rodrigues EA, Hughes LO, Lahiri A, Raftery EB. Sustained release verapamil, a once daily preparation: objective evaluation using exercise testing, ambulatory monitoring and blood levels in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:615-21.

- 42- Cocco G, Alfiero R. A double-blind dose-response study of amlodipine in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:169-74.
- 43- Kinnard DR, Harris M, Hossack KF. Endurance testing for evaluation of antianginal therapy with amlodipine, a calcium channel blocking agent. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:791-6.
- 44- Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J* 2009;30:1590-7.
- 45- Sleight P. Beta-adrenergic blockade after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:837-8.
- 46- Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
- 47- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
- 48- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- 49- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- 50- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- 51- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- 52- Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
- 53- Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90: 762-8.
- 54- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92: 1326-31.
- 55- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620-5.
- 56- Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol* 1994;74:226-31.
- 57- Jackson G. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int J Clin Pract* 2001;55:256-61.

- 58- Strauss WE, Parisi AF. Combined use of calcium-channel and betaadrenergic blockers for the treatment of chronic stable angina. Rationale, efficacy, and adverse effects. *Ann Intern Med* 1988;109:570-81.
- 59- O'Keefe JC, Creamer JE, Banim SO. Efficacy of nisoldipine combined with beta-adrenergic-blocking drugs in the treatment of chronic stable angina. *Clin Cardiol* 1987;10:345-50.
- 60- Findlay IN, MacLeod K, Gillen G, et al. A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. *Br Heart J* 1987;57:336-43.
- 61- Uusitalo A, Arstila M, Bae EA, et al. Metoprolol, nifedipine, and the combination in stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986;57: 733-7.
- 62- Humen DP, O'Brien P, Purves P, Johnson D, Kostuk WJ. Effort angina with adequate beta-receptor blockade: comparison with diltiazem alone and in combination. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:329-35.
- 63- Findlay IN, MacLeod K, Ford M, et al. Treatment of angina pectoris with nifedipine and atenolol: efficacy and effect on cardiac function. *Br Heart J* 1986;55:240-5.
- 64- Strauss WE, Parisi AF. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris. *Circulation* 1985;71:951-7.
- 65- Kenny J, Kiff P, Holmes J, Jewitt DE. Beneficial effects of diltiazem and propranolol, alone and in combination, in patients with stable angina pectoris. *Br Heart J* 1985;53:43-6.
- 66- Johnston DL, Lesoway R, Humen DP, Kostuk WJ. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, crossover study. *Am J Cardiol* 1985;55:680-7.
- 67- Frishman WH, Charlap S, Goldberger J, et al. Comparison of diltiazem and nifedipine for both angina pectoris and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985;56:41H-6H.
- 68- Frishman WH, Charlap S, Farnham DJ, et al. Combination propranolol and bepridil therapy in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;55: 43C-9C
- 69- Cella G, Scattolo N, Cappellato MG, et al. Platelet factor 4 release induced by intravenous administration of heparin. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1985;112:165-74.
- 70- Boden WE, Bough EW, Reichman MJ, et al. Beneficial effects of highdose diltiazem in patients with persistent effort angina on beta-blockers and nitrates: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Circulation* 1985;71:1197-205.
- 71- Winniford MD, Huxley RL, Hillis LD. Randomized, double-blind comparison of propranolol alone and a propranolol-verapamil combination in patients with severe angina of effort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1: 492-8.
- 72- Johnston DL, Gebhardt VA, Donald A, Kostuk WJ. Comparative effects of propranolol and verapamil alone and in combination on left ventricular function and volumes in patients with chronic exertional angina: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with radionuclide ventriculography. *Circulation* 1983;68:1280-9.

- 73- Hung J, Lamb IH, Connolly SJ, et al. The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Circulation* 1983;68:560-7.
- 74- Subramanian B, Bowles MJ, Davies AB, Raftery EB. Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1982;49:125-32.
- 75- Packer M, Frishman WH. Verapamil therapy for stable and unstable angina pectoris: calcium channel antagonists in perspective. *Am J Cardiol* 1982;50:881-5.
- 76- Jenkins RM, Nagle RE. The symptomatic and objective effects of nifedipine in combination with beta-blocker therapy in severe angina pectoris. *Postgrad Med J* 1982;58:697-700.
- 77- Tweddel AC, Beattie JM, Murray RG, Hutton I. The combination of nifedipine and propranolol in the management of patients with angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:229-33.
- 78- Leon MB, Rosing DR, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE. Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1981;48: 131-9.
- 79- Lynch P, Dargie H, Krikler S, Krikler D. Objective assessment of antianginal treatment: a double-blind comparison of propranolol, nifedipine, and their combination. *Br Med J* 1980;281:184-7.
- 80- Kenmure AC, Scruton JH. A double-blind controlled trial of the antianginal efficacy of nifedipine compared with propranolol. *Br J Clin Pract* 1979;33:49-51.
- 81- Ekelund LG, Oro L. Antianginal efficiency of nifedipine with and without a beta-blocker, studied with exercise test. A double-blind, randomized subacute study. *Clin Cardiol* 1979;2:203-11.
- 82- Canadian Cardiovascular Society 1997 Consensus Conference on the Evaluation and Management of Chronic Ischemic Heart Disease. *Can J Cardiol* 1998;14(suppl C):1C-23C.
- 83- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149-58.
- 84- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
- 85- Hayata N, Araki H, Nakamura M. Effects of nicorandil on exercise tolerance in patients with stable effort angina: a double-blind study. *Am Heart J* 1986;112:1245-50.
- 86- Kato K, Asanoi H, Wakabayashi C, et al. Effect of nicorandil on exercise performance in patients with effort angina: a multicenter trial using a treadmill exercise test. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 8):S98- 103.
- 87- Meany TB, Richardson P, Camm AJ, et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;63:66J-70J.

- 88- Holzmann S. Cyclic GMP as possible mediator of coronary arterial relaxation by nicorandil (SG-75). *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:364-70.
- 89- Holzmann S, Kukovetz WR, Braida C, Poch G. Pharmacological interaction experiments differentiate between glibenclamide-sensitive K_v channels and cyclic GMP as components of vasodilation by nicorandil. *Eur J Pharmacol* 1992;215:1-7.
- 90- Miura T, Miki T. ATP-sensitive K_v channel openers: old drugs with new clinical benefits for the heart. *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1:251-8.
- 91- Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:1075-88.
- 92- DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 2010;106:434-46.
- 93- Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull* 2009;90:71-84.
- 94- DiFrancesco D, Borer JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs* 2007;67(suppl 2):15-24.
- 95- Prasad UK, Gray D, Purcell H. Review of the If selective channel inhibitor ivabradine in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther* 2009; 26:127-37.
- 96- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
- 97- Tardif JC. Clinical results of I(f) current inhibition by ivabradine. *Drugs* 2007;67(suppl 2):35-41.
- 98- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107:817-23.
- 99- DiFrancesco D, Borer JS. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs* 2007;67(suppl 2):15-24.
- 100- Prasad UK, Gray D, Purcell H. Review of the If selective channel inhibitor ivabradine in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther* 2009; 26:127-37.
- 101- Tardif JC. Clinical results of I(f) current inhibition by ivabradine. *Drugs* 2007;67(suppl 2):35-41.
- 102- Kim Fox, Ian Ford, Ph. Gabriel Steg, Michal Tendera, Michele Robertson, and Roberto Ferrari on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial *European Heart Journal* (2009) 30, 2337–2345
- 103- Rename 2010 Ministério da Saúde Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename2010final.pdf>
- 104- Health Canada Drug Product Database Available on: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>

105- Food and Drug Administration Access Data Available on: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

106- European Medicines Agency available on:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000597/human_med_000995.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

107- ANVISA_Bulário eletrônico_cloridrato de ivabradina: disponível em

[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34312-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34312-1-0].PDF)
