IVABRADINA y RANOLAZINA en angina de pecho crónica estable

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Consorci Hospitalari de Vic

Diciembre 2015

Glosario:

EMA: European Medicines Agency
ESC: European Society of Cardiology
FDA: U.S. Food and Drug Administration
AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AUC: Area under curve
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina-II
FC: Frecuencia cardiaca
CV: Cardiovascular
IAM: Infarto agudo de miocardio
NYHA: New York Heart Association
ECG: Electrocardiograma
CCS: Canadian Cardiovascular Society
ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
lpm: latidos por minuto
ClCr: Aclaramiento de creatinina
DM: Diabetes mellitus
SAQ: Seattle Angina Questionnaire

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármacos: Ivabradina/Ranolazina
Indicación clínica solicitada: Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable.
Autores / Revisores: Javier González Bueno / Daniel Sevilla Sánchez
Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Evaluación a petición de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Consorci Hospitalari de Vic con objeto de regular las condiciones de utilización de ambos fármacos a nivel intrahospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Ivabradina
Nombre comercial: Corlentor®, Procoralan®.
Laboratorio: Les Laboratoires Servier
Grupo terapéutico. Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón **Código ATC:** C01EB17
Vía de administración: oral.
Tipo de dispensación: Receta médica.
Información de registro: Centralizado (EMA).

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Coste por unidad PVL + IVA (4%)
Ivabradina 5mg	56 comprimidos	70,4 €
Ivabradina 7,5mg	56 comprimidos	72,12 €

Nombre genérico: Ranolazina
Nombre comercial: Ranexa®.
Laboratorio: Menarini International Operations Luxembourg, S.A.
Grupo terapéutico. Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón **Código ATC:** C01EB18
Vía de administración: oral.
Tipo de dispensación: Receta médica.
Información de registro: Centralizado (EMA).

Tabla 2. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Coste por unidad (PVL)	Coste por unidad (PVL + IVA 4% – 7,5% R.D.)
Ranolazina 375mg	60 comprimidos	49.50 €	47.62 €
Ranolazina 500mg	60 comprimidos	49.50 €	47.62 €
Ranolazina 750mg	60 comprimidos	49.50 €	47.62 €

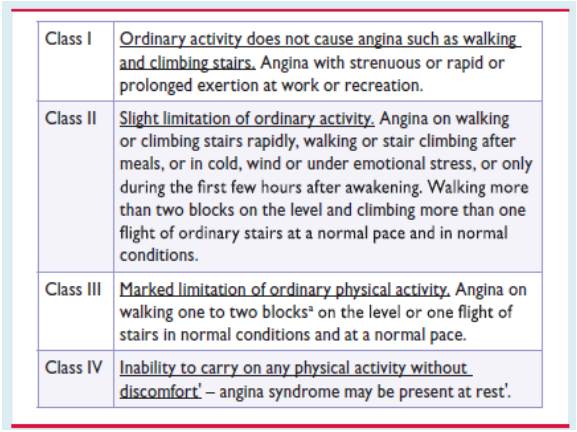
3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 3. Descripción del problema de salud[1-3]

Definición	La angina de pecho crónica estable es la expresión clínica más común de la cardiopatía isquémica crónica sintomática y la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes.

Principales manifestaciones clínicas	La presentación clínica de la angina de pecho crónica estable está relacionada con su mecanismo fisiopatológico desencadenante: obstrucción de las arterias coronarias mediada por plaquetas, espasmo focal o difuso de las arterias coronarias, disfunción microvascular y disfunción ventricular izquierda secundaria a un episodio previo de isquemia/necrosis miocárdica. En todo caso, la angina de pecho típicamente se asocia con un dolor precordial opresivo, desencadenado o empeorado por el esfuerzo físico, el estrés emocional o ambos, cuyos síntomas empeoran típicamente con el frío ambiental o tras las comidas y mejoran con el reposo o la toma de nitroglicerina sublingual. La siguiente tabla recoge las características clínicas que definen la tipicidad del dolor anginoso. **Angina típica** Sensación torácica de opresión, pesadez, presión, quemazón, torsión Irradiado a hombros, cuello, mandíbula, epigastrio o cara interna del brazo Inicio predecible y reproducible Duración, 3-15 min Aliviado con nitroglicerina o reposo **Angina atípica, dolor torácico no cardiaco** Dolor pleurítico, agudo, punzante, pulsátil, lancinante, asfixiante Posicional, reproducible a palpación, inframamario, irradiación variable Inicio impredecible Duración variable (de segundos a días) Respuesta variable a nitroglicerina
Incidencia y prevalencia	La prevalencia de la angina varía en función de la edad siendo del 4-7% en adultos de 45-64 años y del 10-14% en >65 años. Los estudios disponibles indican una prevalencia mayor en varones que en mujeres.
Evolución / Pronóstico	El pronóstico varía considerablemente en función de las características basales, funcionales y anatómicas del paciente. La gravedad de la enfermedad coronaria, la disfunción ventricular subyacente y las comorbilidades son los principales determinantes pronósticos a largo plazo. Se ha descrito una mortalidad anual en pacientes de alto riesgo con angina de pecho estable del 3,8%, reduciéndose al 0,63% en pacientes de bajo riesgo.

Estadiaje	La angina de pecho puede ser clasificada según su severidad de acuerdo con los criterios de la Canadian Cardiovascular Society: 
Carga de la enfermedad	La angina de pecho condiciona el pronóstico del paciente en cuanto a complicaciones cardiovasculares y empeora su calidad de vida consecuencia de la progresiva limitación de su actividad física.

Class I	Ordinary activity does not cause angina such as walking and climbing stairs. Angina with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation.
Class II	Slight limitation of ordinary activity. Angina on walking or climbing stairs rapidly, walking or stair climbing after meals, or in cold, wind or under emotional stress, or only during the first few hours after awakening. Walking more than two blocks on the level and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions.
Class III	Marked limitation of ordinary physical activity. Angina on walking one to two blocks[a] on the level or one flight of stairs in normal conditions and at a normal pace.
Class IV	Inability to carry on any physical activity without discomfort' – angina syndrome may be present at rest'.

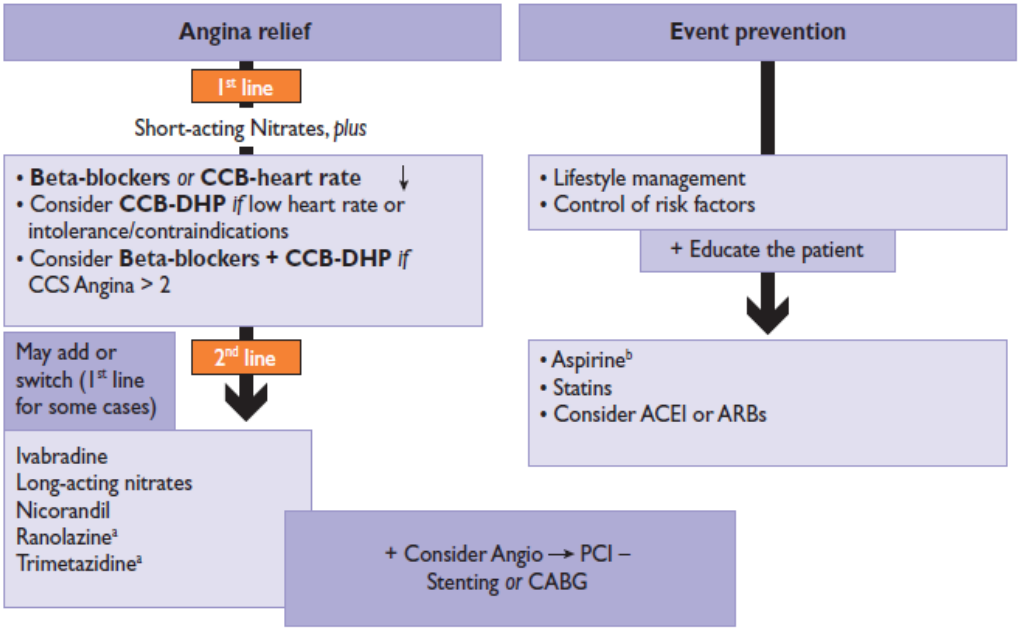
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El objetivo del tratamiento es el alivio de los síntomas así como el retraso en la progresión de la enfermedad arteriocoronaria. El abordaje terapéutico consiste generalmente en el empleo de nitratos de acción rápida para el manejo agudo del dolor anginoso así como de fármacos que permitan reducir la demanda miocárdica de oxígeno y/o incrementen la perfusión coronaria como los beta-bloqueantes, los antagonistas del calcio y los nitratos de acción prolongada.

El tratamiento con ácido acetil-salicílico y agentes hipolipemiantes ha mostrado en ensayos clínicos reducir el riesgo de muerte y de infarto agudo de miocardio no fatal tanto en prevención primaria como secundaria. Los beta-bloqueantes también reducen los eventos cardiacos cuando son empleados en prevención secundaria en pacientes que han sufrido un IAM. Diltiazem y verapamilo son también útiles en estos pacientes aunque deben ser evitados si coexiste disfunción sistólica izquierda. Los nitratos tienen un especial valor terapéutico en este subgrupo.

A continuación se recogen las recomendaciones generales de la ESC para el manejo farmacológico de la angina de pecho crónica estable:[4]

General considerations		
Optimal medical treatment indicates at least one drug for angina/ischaemia relief plus drugs for event prevention.	I	C
It is recommended to educate patients about the disease, risk factors and treatment strategy.	I	C
It is indicated to review the patient's response soon after starting therapy.	I	C
Angina/ischaemia[d] relief		
Short-acting nitrates are recommended.	I	B
First-line treatment is indicated with ß-blockers and/or calcium channel blockers to control heart rate and symptoms.	I	A
For second-line treatment it is recommended to add long-acting nitrates or ivabradine or nicorandil or ranolazine, according to heart rate, blood pressure and tolerance.	IIa	B
For second-line treatment, trimetazidine may be considered.	IIb	B
According to comorbidities/tolerance it is indicated to use second-line therapies as first-line treatment in selected patients.	I	C
In asymptomatic patients with large areas of ischaemia (>10%) ß-blockers should be considered.	IIa	C
In patients with vasospastic angina, calcium channel blockers and nitrates should be considered and beta-blockers avoided.	IIa	B
Event prevention		
Low-dose aspirin daily is recommended in all SCAD patients.	I	A
Clopidogrel is indicated as an alternative in case of aspirin intolerance.	I	B
Statins are recommended in all SCAD patients.	I	A
It is recommended to use ACE inhibitors (or ARBs) if presence of other conditions (e.g. heart failure, hypertension or diabetes).	I	A



Las guías americanas[2,3,5] no establecen ninguna recomendación respecto al empleo de **ivabradina** en pacientes con angina de pecho crónica estable dado que ivabradina no ha sido autorizada en esta indicación por la FDA. Si consideran el empleo de **ranolazina** como alternativa a beta-bloqueantes para el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado, se asocia con efectos adversos inaceptables o es inefectivo (nivel de evidencia B). También valoran el empleo de ranolazina en combinación con beta-bloqueantes cuando el tratamiento con estos últimos no es efectivo (nivel de evidencia A).

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Los fármacos autorizados en el tratamiento de la angina de pecho crónica estable son: beta-bloqueantes (atenolol), antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino) y no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem), nitratos de acción prolongada (nitroglicerina transdérmica, dinitrato y mononitrato de isosorbida), ranolazina, nicorandilo, trimetazidina e ivabradina. Las formas *retard* de dinitrato de isosorbida, indicadas en el tratamiento de mantenimiento de la angina de pecho crónica estable no se encuentran comercializadas en nuestro país, al igual que el nicorandilo.

De acuerdo con las principales guías de práctica clínica, **el tratamiento de primera línea de la angina de pecho estable se fundamenta en el empleo de beta-bloqueantes y antagonistas del calcio.**[2-4]

Según su ficha técnica,[6] ivabradina podría ser una alternativa a los antagonistas del calcio. Dado que este escenario no es contemplado por las principales guías de nuestro entorno,[2-4] el posicionamiento de ivabradina a valorar en este informe será como tratamiento concomitante a beta-bloqueantes y/o antagonistas del calcio, lugar en la terapéutica compartido por los nitratos de acción prolongada, ranolazina o trimetazidina. Idéntico posicionamiento será valorado por ranolazina.

Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Ivabradina	Nitratos de acción prolongada	Ranolazina	Trimetazidina
Presentación	Comprimidos recubiertos con película de 5 y 7,5mg.	Nitroglicerina transdérmica: parches de 5, 10 y 15mg/24h. Mononitrato de isosorbida: cápsulas de liberación prolongada de 20, 40 y 60mg; comprimidos de 20 y 40mg; comprimidos de liberación prolongada de 40 y 50mg.	Comprimidos de liberación prolongada de 375, 500 y 750mg.	Comprimidos recubiertos con película de 20mg.
Posología	Inicialmente 5mg/12h. Incrementable según respuesta a 7,5mg/12h. Si intolerancia (hipotensión, bradicardia, mareo, etc.) reducir dosis hasta 2,5mg/12h.	Nitroglicerina transdérmica: Inicialmente 5mg/24h. Incrementable hasta 10-15mg/24h según respuesta. Mononitrato de isosorbida: 20mg 2 veces/día (preferentemente separadas por 7h). Ajustar si es preciso hasta 40mg/8-12h. Preparados Retard: 40-120mg/24h.	Inicialmente 375mg/12h. Incrementable según repuesta a 500mg/12h hasta dosis máxima de 750mg/12h.	20mg/8-12h. En ancianos: 20mg/12h.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento sintomático de la **angina de pecho crónica estable** en adultos con enfermedad coronaria, ritmo sinusal normal y FC ≥70 lpm si intolerancia o contraindicación a beta-bloqueantes, o bien, en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados con dosis óptimas de los mismos.	Nitroglicerina transdérmica: Tratamiento preventivo de la angina de pecho, en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antianginosos. Mononitrato de isosorbida: Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.	Terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio).	Terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.
Efectos adversos	Muy frecuentes: fosfenos (14,5%) de intensidad moderada. Frecuentes: bradicardia, bloqueo A-V de 1er grado, extrasístoles ventriculares, cefalea, mareo, visión borrosa.	Cefalea, taquicardia, hipotensión, síncope, angina, hipertensión de rebote, bradicardia, sofocos, rubefacción, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de control de esfínteres, inquietud, vértigo, mareo.	Frecuentes: mareo, cefalea, estreñimiento, vómitos, náuseas, astenia.	Frecuentes: mareos, cefaleas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos, astenia, erupción, prurito, urticaria.

Conveniencia	Administración oral cada 12 horas.	Nitroglicerina transdérmica: administración cada 24 horas. Mononitrato de isosorbida Administración oral en dosis única diaria o cada 8-12 horas.	Administración oral cada 12 horas.	Administración oral cada 8-12 horas.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.[6,7]

Ivabradina inhibe selectivamente la corriente If del marcapasos cardiaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal De este modo, disminuye la FC y el consumo miocárdico de oxigeno. No se modifican la contractilidad miocárdica, la conducción intracardiaca ni la repolarización ventricular. La reducción de la FC es dosis dependiente siendo a las dosis usuales recomendadas de aproximadamente 10 latidos por minuto tanto en reposo como durante un esfuerzo.

El mecanismo de acción de **ranolazina** es prácticamente desconocido. Podría tener ciertos efectos antianginosos por inhibición de la corriente tardía de sodio en las células cardíacas, reduciendo la acumulación intracelular de sodio y disminuyendo la sobrecarga de calcio intracelular. De este modo, reduciría desequilibrios iónicos intracelulares durante la isquemia. Pudiendo favorecer la relajación miocárdica y reducir la rigidez diastólica de la cavidad ventricular izquierda. La evidencia clínica de la inhibición de la corriente tardía de sodio la proporcionan los resultados de un ensayo clínico abierto de 5 pacientes con síndrome de QT largo en el que se observó un acortamiento significativo del intervalo QTc y una mejora en la relajación diastólica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA/AEMPS:[6] Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca ≥70 lpm. Ivabradina está indicada en adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes *([Fecha de aprobación]: Octubre 2005)* y en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante. *[Fecha de aprobación]: Octubre 2009.*

FDA: Ivabradina no ha sido autorizada por la FDA en pacientes con angina de pecho crónica estable.

EMA/AEMPS:[7] Ranolazina está indicada en adultos como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio). [*Fecha de aprobación]: Octubre 2009.*

FDA:[8] Ranolazina está indicada en el tratamiento de la angina crónica estable. *[Fecha de aprobación]: Mayo 2008.*

4.3 Posología, forma de preparación y administración.[6,7]

Ivabradina: Inicialmente 5mg/12h (<75 años) o 2,5mg/12h (≥75 años). Después de 3-4 semanas de tratamiento, si el paciente sigue sintomático, si la dosis inicial ha sido bien tolerada y si la FC es >60 lpm, la dosis puede incrementarse a 7,5mg/12h o 5mg/12h, respectivamente. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg/12h. Si los síntomas de angina no mejoran pasados 3 meses desde el inicio del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con ivabradina. Adicionalmente, se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción de la FC en reposo clínicamente relevante pasados 3 meses. Si durante el tratamiento, la FC disminuye por debajo de 50 lpm en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia la dosis se reducirá hasta incluso 2,5 mg/12h. El tratamiento se suspenderá si la FC se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día coincidiendo con el desayuno y la cena.

Ranolazina: La dosis inicial recomendada es de 375 mg dos veces al día. Después de 2-4 semanas, se debe aumentar la dosis a 500 mg dos veces al día y, en función de la respuesta del paciente, se podrá volver a aumentar hasta una dosis máxima recomendada de 750 mg dos veces al día. Si un paciente experimenta reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (p.ej. mareos, náuseas o vómitos), puede ser necesario reducir la dosis hasta 500 mg o 375 mg dos veces al día. Si los síntomas no se resuelven tras la reducción de la dosis, habrá que suspender el tratamiento.

Los comprimidos deben tragarse enteros, no machacarlos, romperlos ni masticarlos. Pueden tomarse con o sin alimentos.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.[6,7]

Ivabradina

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces al día, es decir, medio comprimido de 5 mg, dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal y un ClC>15 ml/min no precisan ningún ajuste posológico
No existen datos en pacientes con un ClCr<15 ml/min. Por tanto, la ivabradina debe utilizarse con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica.

Ranolazina:

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ranexa en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada: El ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con prudencia. Las personas de edad avanzada pueden experimentar una mayor exposición a la ranolazina como consecuencia de la disminución de la función renal con la edad habiéndose observado una mayor incidencia de reacciones adversas en este grupo.

Insuficiencia renal: Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min) Ranexa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática: Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Ranexa está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

4.5 Farmacocinética.[6,7]

Ivabradina

Absorción: Ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático. La ingesta de alimentos retrasó la absorción en aproximadamente 1 hora, y aumentó la exposición plasmática de un 20% a un 30%. Se recomienda la administración del comprimido con las comidas para reducir la variabilidad intra-individual de la exposición.

Distribución: Ivabradina se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 litros.

Biotransformación: Ivabradina se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación por el CYP3A4. El principal metabolito activo es el derivado N-desmetilado (S 18982). En el metabolismo de este metabolito activo también está implicado el CYP3A4. La ivabradina no es probable que modifique ni el metabolismo ni las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes de éste pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la ivabradina.

Eliminación: Ivabradina se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75% de la AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. El aclaramiento total es de unos 400 ml/min y el aclaramiento renal de unos 70 ml/min. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

Ranolazina:

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de ranolazina tras su administración oral (comprimidos de liberación inmediata) varió del 35 al 50%, presentando una alta variabilidad interindividual. La exposición a ranolazina aumenta más que lo proporcional a la dosis administrada. En el estado estacionario, se observó un aumento del AUC entre 2,5 y 3 veces cuando se aumentó la dosis de 500 mg a 1000 mg dos veces al día. La ingesta de alimentos no afecta ni a la velocidad ni al grado de absorción de ranolazina.

Distribución: Aproximadamente un 62% de ranolazina se encuentra unida a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución medio en estado estacionario es de aproximadamente 180 litros.

Biotransformación: Ranolazina sufre una metabolización rápida y extensa. Se ha identificado un gran número de metabolitos tanto en el plasma humano como en la orina y en las heces. Se han identificado catorce vías principales de metabolización, de las que la O-desmetilación y la N-des-alquilación son las más importantes. Estudios *in vitro* indican que ranolazina se metaboliza principalmente por el CYP3A4 pero también por el CYP2D6. A la dosis de 500 mg dos veces al día, los sujetos sin actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos) presentaban un valor de AUC un 62% más alto que el los metabolizadores rápidos; la diferencia correspondiente a la dosis de 1000 mg dos veces al día fue del 25%.

Eliminación: Ranolazina se elimina principalmente mediante metabolismo excretándose menos de un 5% de forma inalterada por orina y heces. El aclaramiento de ranolazina es dosis-dependiente, disminuyendo al aumentar la dosis. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2−3 horas tras la administración por vía intravenosa. La semivida terminal en estado estacionario tras la administración de ranolazina por vía oral es de aproximadamente 7 horas, debido a que la eliminación está limitada por la velocidad de absorción.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Ivabradina

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2005)[9] y de las sucesivas actualizaciones del mismo (2010 y 2012)[10,11] así como de una reciente evaluación (2015)[12] realizada por el propio organismo a raíz de los resultados del estudio SIGNIFY.[13] En estos documentos se hace referencia a múltiples ensayos clínicos pivotales resumidos a continuación:

Tabla 5. Ensayos clínicos recogidos en EPAR[9-12]

Estudio	Año publicación	Población (n)*	Intervención	Comparador	Seguimiento
Angina de pecho crónica estable					
CL3-017 (INITIATIVE)	2005	317 pacientes	Ivabradina 5mg/12h (4 semanas) seguido de 7,5mg/24h o 10mg/24h	Atenolol 50mg/24h (4 semanas) seguido de 100mg/24h	16 semanas
CL3-018	No publicado	252 pacientes	Ivabradina 7,5mg/12h o 10mg/12h + Amlodipino	Placebo	12 semanas
CL3-019	2004	318 pacientes	Ivabradina 10mg/12h	Atenolol 100mg/24h	12 meses
CL3-021	2004	386 pacientes	Ivabradina 5mg/12h	Ivabradina 7,5mg/12h	12 meses
CL3-022	--	660 pacientes	Extensión de los ensayos CL3-017 y CL3-018		12 meses
CL3-023	No publicado	404 pacientes	Ivabradina 7,5mg/12h o 10mg/12h	Amlodipino 10mg/24	3 meses
CL3-057 (ASSOCIATE)	2009	449 pacientes	Ivabradina 7,5mg/12h	Placebo	4 meses
CL3-083 (SIGNIFY)	2014	19.102 pacientes	Ivabradina 10mg/12h	Placebo	28 meses
Angina de pecho crónica estable e insuficiencia cardiaca crónica estable					
CL3-056 (BEAUTIFUL)	2008	10.917 pacientes	Ivabradina 7,5mg/12h	Placebo	19 meses

Dada la abundante evidencia disponible se realizó en fecha 10/11/2015 una búsqueda bibliográfica de metanálisis en Medline (vía PubMed) de acuerdo con la siguiente estrategia: (ischemic heart disease[MeSH Terms]) AND ivabradine[Title/Abstract] Filters: Meta-Analysis. No hubo restricción de idioma ni temporal. Se obtuvieron 5 resultados. Dos de ellos, fueron excluidos por analizar exclusivamente variables de relevancia clínica incierta: reducción de la FEVI respecto del valor basal[13] y reducción de la frecuencia cardiaca en reposo.[14] El resto de estudios se centrabas en otra indicación o bien, no evaluaban la eficacia de ivabradina.

Finalmente, se decidió analizar la eficacia y seguridad de ivabradina según el estudio **SIGNIFY**,[13] ensayo clínico aleatorizado de reciente publicación (2014) y con el mayor tamaño muestral disponible hasta la fecha en pacientes con angina de pecho crónica estable.

Ranolazina:

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2008)[14] así como del informe de evaluación CDER (2006)[15] de la FDA y una actualización posterior (2008).[16] El estudio pivotal que condujo a laprobación de ranolazina en Europa fue el Estudio CVT 3033 (CARISA)[17] que incluyó un total de 823 pacientes.

Posteriormente se llevó a cabo el Estudio CVT 3036 (MERLIN) que incluyó 6.541 pacientes. Este estudio fue considerado por la EMA únicamente en la evaluación de la seguridad de ranolazina dado que incluía exclusivamente pacientes con angina de pecho post-IAM y ranolazina era administrada con un régimen posológico diferente al finalmente autorizado. En este estudio, ranolazina no demostró beneficio frente a placebo en la incidencia de la variable combinada principal: muerte de origen cardiovascular, IAM o isquemia recurrente, ni tampoco en los componentes individuales muerte de origen cardiovascular o IAM. Si demostró una reducción del riesgo de isquemia recurrente. Estos resultados apoyaron los hallazgos previos del estudio CVT 3033 según los cuales, el beneficio de ranolazina es predominantemente sintomático.

Se realizó en fecha 17/11/2015 una búsqueda bibliográfica en Medline (vía PubMed) de ensayos clínicos fase III que compararan la eficacia de ranolazina con placebo o un comparador activo en pacientes con angina de pecho crónica estable de acuerdo con la siguiente estrategia: (ischemic heart disease[MeSH Terms]) AND ranolazine[Title/Abstract] Filters: Clinical Trials. No hubo restricción de idioma ni temporal. Se localizó la publicación correspondiente al Estudio CVT 3033 (Estudio CARISA)[17] en el que ranolazina era comparada con placebo en pacientes en tratamiento con atenolol, amlodipino y o diltiazem. Se localizó un estudio posterior en el que ranolazina era comparada con placebo en pacientes tratados con amlodipino a dosis máxima (Estudio ERICA).[18]

Por tanto, la evaluación de la eficacia de ranolazina se llevará a cabo en base a los resultados de los Estudios CARISA[17] y ERICA[18] por incluir la población diana en la que ranolazina fue finalmente aprobado, por emplear ranolazina de acuerdo con la posología autorizada y por presentar unos resultados consistentes con el estudio CVT 3036 según los cuales el beneficio de ranolazina es predominantemente sintomático no estando relacionado con una reducción en términos de mortalidad o de incidencia de IAM.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Ivabradina

A continuación se detallas las principales variables de eficacia y seguridad recogidas en el estudio SIGNIFY.[13]

Tabla 6. Principales variables recogidas en los estudios considerados de ivabradina			
EFICACIA	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal	Muerte por causa CV o IAM no fatal	Ambos componentes incluidos individualmente como variables secundarias. Se describen a continuación.	final
Variable secundaria	Muerte por cualquier causa	Muerte por cualquier causa	final
Variable secundaria	Muerte por causa CV	Muerte de origen coronario (ver en la variable correspondiente), muerte por procedimientos cardiovasculares distintos de los arteriocoronarios, ictus fatal, otras muertes de origen cardiovascular, muertes no súbitas de causa desconocida y muertes inclasificables.	final
Variable secundaria	Muerte de origen coronario	Muertes por IAM, relacionadas con procedimientos arteriocoronarios, arritmias, insuficiencia cardiaca, muertes no súbitas de causa desconocida.	final
Variable secundaria	IAM fatal y no fatal	IAM (espontáneo o consecuencia de una intervención o un procedimiento experimental.	final
Variable secundaria	Revascularización coronaria (electiva y no electiva)	Intervención coronaria percutánea o bypass arteriocoronario.	final/intermedia
Variable secundaria	Hospitalización por insuficiencia cardiaca	Insuficiencia cardiaca de nueva aparición o empeoramiento de un síndrome pre-existente que conlleve una hospitalización o prolongación de la misma.	final
SEGURIDAD	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal	Efectos adversos	Naturaleza y frecuencia de RAM, efectos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento o causaron la muerte.	final

Ranolazina

A continuación se detallas las principales variables de eficacia y seguridad recogidas en los estudios CARISA[17] y ERICA:[18]

Tabla 7. Principales variables recogidas en los estudios considerados de ranolazina			
EFICACIA	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal (Estudio CARISA)	Tolerancia al ejercicio	Diferencia respecto del valor basal en la duración del ejercicio físico medida a las 12 semanas de seguimiento coincidiendo con el nivel plasmático valle de ranolazina.	intermedia
Variable principal/secundaria (ERICA/CARISA)	Incidencia de episodios de angina	Número de episodios semanales de angina comunicados por el propio paciente.	Intermedia/final

Variable secundaria (CARISA y ERICA)	Consumo semanal de nitroglicerina oral	Consumo medio semanal de nitroglicerina oral de acuerdo con los registros de administración elaborados por los propios pacientes.	Intermedia
Variable secundaria (CARISA)	Tiempo hasta la isquemia ECG	Tiempo desde el inicio del ejercicio hasta la aparición de una depresión del segmento ST (≥ 1mm) respecto del trazado basal.	intermedia
SEGURIDAD	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal	Efectos adversos	Naturaleza y frecuencia de RAM, efectos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento o causaron la muerte.	final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 8. **Estudio SIGNIFY[13]**

Referencia: Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tender M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091-9.

-Nº de pacientes: 19.102 pacientes
-Diseño: Fase III, aleatorizado (1:1 por IVRS), doble ciego, multicéntrico (1139 centros), internacional (51 países), controlado con placebo. La aleatorización se estratificó por centro y por la presencia/ausencia de angina de pecho clase ≥2 según la clasificación de la CCS en la visita de selección/inclusión. El estudio incluyó una fase inicial simple ciego de 14-30 días en la que todos los sujetos recibieron placebo. Esta fase se continuó por otra doble ciego en la que un grupo recibió el fármaco activo y el otro placebo.
-Tratamiento grupo activo (n=9.550): Ivabradina 7,5mg/12h (5mg/12h en pacientes ≥75 años). La dosis se ajustó a 5mg, 7,5mg o 10mg/12h según FC medida en cada una de las visitas (FC objetivo de 55-60 l.p.m) y/o presencia de síntomas de bradicardia. El tratamiento se suspendió si un paciente recibía 5mg/12h y su FC era <45lpm, presentaba síntomas de bradicardia o tenía <50lpm durante más de una semana.
-Tratamiento grupo control (n=9.552): placebo.
-Criterios de inclusión: Edad ≥55 años; evidencia de angina de pecho crónica estable; ritmo sinusal; FC en reposo ≥70lpm; función sistólica ventricular preservada; paciente ambulatorio y con angina de pecho en situación de estabilidad; tratamiento concomitante optimizado: principalmente ácido acetilsalicílico, estatinas, IECA y betabloqueantes. Estos últimos debían ser prescritos a la máxima dosis tolerada antes de la inclusión del paciente en el ensayo; presencia de ≥1 factor mayor de riesgo CV (angina de pecho clase ≥2 según CCS, isquémica miocárdica o alta hospitalaria por evento coronario mayor en el año previo), o presencia de ≥2 factores menores de riesgo CV (DM tipo 1 o 2, HDL <40mg/dL o LDL >160mg/dL a pesar de tratamiento hipolipemiante, vasculopatía periférica, tabaquismo activo o edad ≥70 años).
-Criterios de exclusión: Insuficiencia cardiaca clase ≥2 de la NYHA u hospitalización por insuficiencia cardiaca en el año previo al reclutamiento; IAM, revascularización coronaria, ictus o episodio isquémico transitorio en los 3 meses previos; trasplante cardiaco, implantación de un marcapasos, desfibrilador o terapia resincronizadora; revascularización coronaria programada o probable necesidad de cirugía valvular; fibrilación auricular permanente o flutter, bloqueo sinoauricular, alargamiento congénito del intervalo QT, bloqueo auriculoventricular de 2º y 3er grado; hipertensión severa no controlada o hipotensión; creatinina sérica >200µmol/L, transaminasas >3xULN o hemoglobina <110g/l (hombres) o <100g/L (mujeres).
-Pérdidas: 4 pacientes por pérdida de seguimiento (3 grupo activo, 1 grupo control).
-Tipo de análisis: Intención de tratar. Superioridad (eficacia) e intención de tratar modificado (seguridad). La adjudicación de los eventos tanto principales como secundarios fue confirmada por un comité independiente.
-Cálculo de tamaño muestral: Asumiendo una incidencia anual del 4,5% para la variable combinada principal se requerirían 11.330 sujetos (1.070 eventos) para demostrar una reducción de al menos un 18% en dicha variable (error alfa de 0,05, error beta de 0,10 - potencia estadística =90%). Tras el inicio del estudio se observó una incidencia real para la variable principal del 2,5% por lo que se realizó un nuevo cálculo que estableció en 16.850 pacientes y en 2,75 años el seguimiento necesario para demostrar la reducción deseada del 18% en la variable principal. No se especifica la tasa de abandonos asumida.

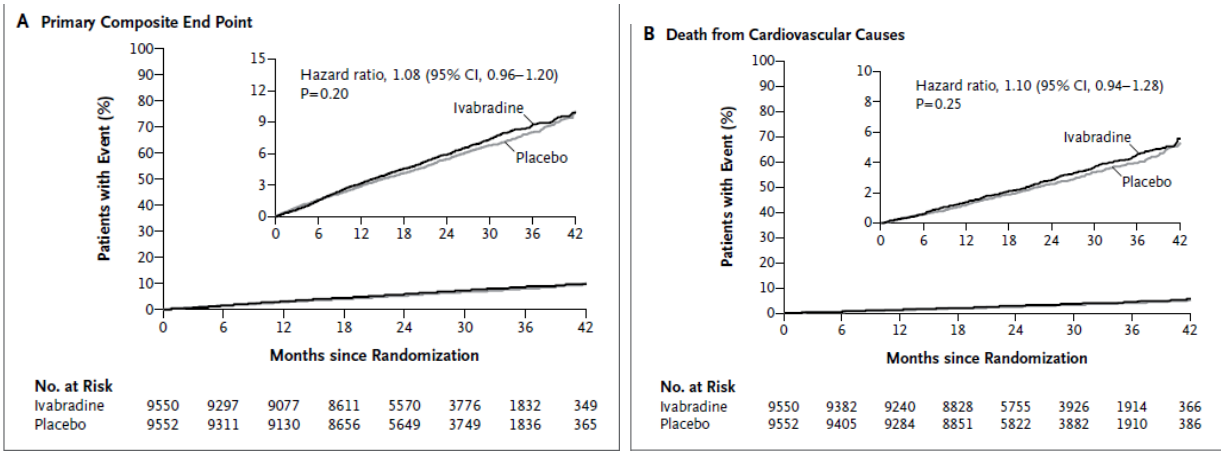
Resultados

Variable evaluada en el estudio	*Ivabradina N = 9.550*	*Placebo N = 9.552*	*RAR (IC 95%)**	*p*	*NNT (IC 95%)**
Resultado principal					
- **Muerte por causa CV o IAM no fatal**	*654 (6,8%)*	*611 (6,4%)*	--	*n.s.*	--

Resultados secundarios de interés					
- **Muerte por cualquier causa**	*485 (5,1%)*	*458 (4,8%)*	--	*n.s*	--
- **Muerte por causa CV**	*329 (3,4%)*	*301 (3,2%)*	--	*n.s.*	--
- **Muerte de origen coronario**	*263 (2,8%)*	*249 (2,6%)*	--	*n.s.*	--
- **IAM fatal o no fatal**	*743 (7,8%)*	*711 (7,4%)*	--	*n.s.*	--
- **Revascularización coronaria**	*832 (8,7%)*	*869 (9,1%)*	--	*n.s.*	--
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**	*718 (7,5%)*	*739 (7,7%)*	--	*n.s.*	--

*Calculados mediante calculadora CASPe. Resultados calculados para una mediana de seguimiento de 27 meses.
[+]RAR y NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el evento principal entre el grupo ivabradina y el grupo placebo (6,8% y 6,4%, respectivamente; HR=1,08, IC 95% [0,96-1,20]; p=0,2). **Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de cada uno de los componentes de la variable principal ni en ninguna de las variables secundarias preestablecidas.**

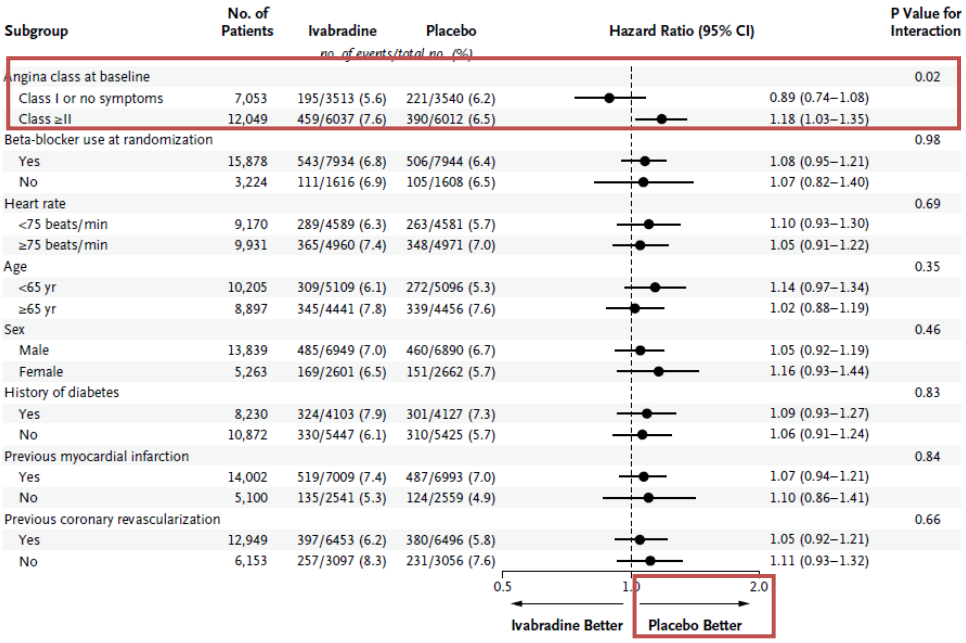


En cuanto al **tratamiento concomitante**, el 83% de los pacientes recibían beta-bloqueantes, el 23% IECA, un 27% antagonistas del calcio dihidropiridínos y un 4% verapamilo o diltiazem. El 40% de los pacientes reclutados estaban en tratamiento con nitratos.

La dosis media de ivabradina fue de 8,3±1,7 mg (9,6 ± 0,8 mg en el grupo placebo) en los pacientes <75 años y de 7,3±1,9 mg (8,9±1,5 mg en el grupo placebo) en los pacientes ≥75 años.

Dosis menores de ivabradina se relacionaron con una mayor reducción en la FC y al contrario, las menores reducciones en la FC se observaron con dosis mayores de ivabradina.

En el grupo intervención, se observó una relación entre la incidencia del evento principal y la dosis administrada de ivabradina. La mayor parte de los eventos en la variable combinada principal ocurrieron con dosis de 10mg/12h (57,7%) vs 7,5mg (26,4%) y 5mg (15,9%), con resultados similares para las variables individuales.
En el análisis de subgrupos para la variable combinada principal la única interacción con significación estadística observada fue la presencia de angina de pecho crónica estable clase ≥2 según la CCS.



Subgroup	No. of Patients	Ivabradine no. of events/total no. (%)	Placebo no. of events/total no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Angina class at baseline					0.02
Class I or no symptoms	7,053	195/3513 (5.6)	221/3540 (6.2)	0.89 (0.74–1.08)	
Class ≥II	12,049	459/6037 (7.6)	390/6012 (6.5)	1.18 (1.03–1.35)	
Beta-blocker use at randomization					0.98
Yes	15,878	543/7934 (6.8)	506/7944 (6.4)	1.08 (0.95–1.21)	
No	3,224	111/1616 (6.9)	105/1608 (6.5)	1.07 (0.82–1.40)	
Heart rate					0.69
<75 beats/min	9,170	289/4589 (6.3)	263/4581 (5.7)	1.10 (0.93–1.30)	
≥75 beats/min	9,931	365/4960 (7.4)	348/4971 (7.0)	1.05 (0.91–1.22)	
Age					0.35
<65 yr	10,205	309/5109 (6.1)	272/5096 (5.3)	1.14 (0.97–1.34)	
≥65 yr	8,897	345/4441 (7.8)	339/4456 (7.6)	1.02 (0.88–1.19)	
Sex					0.46
Male	13,839	485/6949 (7.0)	460/6890 (6.7)	1.05 (0.92–1.19)	
Female	5,263	169/2601 (6.5)	151/2662 (5.7)	1.16 (0.93–1.44)	
History of diabetes					0.83
Yes	8,230	324/4103 (7.9)	301/4127 (7.3)	1.09 (0.93–1.27)	
No	10,872	330/5447 (6.1)	310/5425 (5.7)	1.06 (0.91–1.24)	
Previous myocardial infarction					0.84
Yes	14,002	519/7009 (7.4)	487/6993 (7.0)	1.07 (0.94–1.21)	
No	5,100	135/2541 (5.3)	124/2559 (4.9)	1.10 (0.86–1.41)	
Previous coronary revascularization					0.66
Yes	12,949	397/6453 (6.2)	380/6496 (5.8)	1.05 (0.92–1.21)	
No	6,153	257/3097 (8.3)	231/3056 (7.6)	1.11 (0.93–1.32)	

Concretamente, **se observó una mayor incidencia del evento muerte por causa CV o IAM no fatal en el grupo en tratamiento con ivabradina respecto del grupo control** (7,60% vs 6,49%; HR=1,18; IC95% [1,03-1,35]; p=0,02) debido principalmente a un aumento en el número de IAM.

Table 2 - Incidence of the primary composite endpoint and its components in RS$_{ANG}$

	Ivabradine (N = 6037)				Placebo (N = 6012)				Hazard ratio			
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E	SE	95% CI	p-value
Primary composite endpoint	13625	459	7.60	3.37	13633	390	6.49	2.86	1.18	0.08	[1.03-1.35]	0.0176
Secondary endpoints												
Cardiovascular death	13921	245	4.06	1.76	13898	210	3.49	1.51	1.16	0.11	[0.97-1.40]	0.1053
Non-fatal MI	13625	235	3.89	1.72	13633	200	3.33	1.47	1.18	0.11	[0.97-1.42]	0.0918

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years; n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate; %PY: (n/NPY) x100; E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine/Placebo) on unadjusted Cox proportional hazards model;; SE: standard error of the hazard ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided); p-value: Wald test

Tabla 9. **Estudio CARISA[17]**

Referencia: Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, 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.

-Nº de pacientes: 823 pacientes
-Diseño: Fase III, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, multicéntrico (118 centros), internacional (15 países), controlado con placebo. La aleatorización se estratificó según la terapia concomitante (atenolol 50mg, amlodipino 10 mg/24h o diltiazem 180mg/24h). La elección de la terapia de soporte fue a criterio de los investigadores manteniéndose la dosis de éstos fija durante todo el seguimiento (12 semanas). El estudio incluyó una fase inicial simple ciego en la que todos los sujetos recibieron placebo con objeto de confirmar la elegibilidad de los participantes. Esta fase se continuó por otra doble ciego en la que dos grupos recibieron el fármaco activo y el otro placebo.
-Tratamiento grupo activo I (n=279): ranolazina 750 mg/12h
-Tratamiento grupo activo II (n=275): ranolazina 1.000 mg/12h
-Tratamiento grupo control (n=269): placebo.
-Criterios de inclusión: Edad ≥18 años; evidencia de enfermedad arteriocoronaria (confirmada mediante angiografía, IAM previo o pruebas de imagen) y una historia de angina de esfuerzo de al menos tres meses. Durante la fase de reclutamiento simple ciego debía confirmar que los pacientes sufrían episodios anginosos reproducibles manifestados como episodios isquémicos con depresión del segmento ST de al menos 1 mm y limitación de su tolerancia al realizar 3-9 minutos de ejercicio de acuerdo al protocolo de Bruce modificado y a pesar del tratamiento con atenolol 50mg, amlodipino 10 mg/24h o diltiazem 180mg/24h).
-Criterios de exclusión: Insuficiencia cardiaca clase ≥2 de la NYHA o síndrome coronario agudo o revascularización coronaria en los dos meses previos a la aleatorización.
-Pérdidas: 32 pacientes (11 grupo control, 7 grupo ranolazina 750 mg/12h y 14 grupo ranolazina 1.000 mg/12h). No se especifican los motivos de las pérdidas.
-Tipo de análisis: Intención de tratar. Superioridad (eficacia) e intención de tratar modificado (seguridad) para mostrar diferencias entre cada uno de los brazos de tratamiento respecto a placebo.

-Cálculo de tamaño muestral: Asumiendo una distribución normal y una desviación estándar de 80 segundos para la variable principal tolerancia al ejercicio, se requerirían 577 sujetos para demostrar una reducción de al menos 30 segundos en dicha variable (error alfa de 0,05, error beta de 0,10 - potencia estadística =90%) considerando un porcentaje de abandonos del 20%. Se contempló la realización de un análisis intermedio ciego en el que se evaluará la desviación estándar real de la variable principal una vez que 231 sujetos hubieran finalizado el estudio. De acuerdo con estos resultados, el tamaño de muestra final se estableció en 810 sujetos.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	*Ranolazina 750 N = 272*	*Ranolazina 1.000 N = 261*	*Placebo N = 261*	*Ranolazina 750 vs placebo RAR (IC 95%)**	*Ranolazina 1.000 vs placebo RAR (IC 95%)**
Resultado principal					
- **Tolerancia al ejercicio (media ± DE)** (nivel plasmático valle)	*115,4* ± 8,0 *segundos*	*115,8* ± 8,2	*91,7* ± 8,3	*23,7 [22,3 a 25,1]*	24,1 [22,7 a 25,5]
Resultados secundarios de interés					
- **Tolerancia al ejercicio (media ± DE)** (nivel plasmático pico)	*99,4* ± 7,8	*91,5* ± 8,1	*65,4* ± 8,1	*34,0 [32,7 a 35,3]*	*26,1 [24,7 a 27,5]*
- **Tiempo hasta la isquemia ECG** (nivel plasmático valle)	*145,1* ± 9,0 segundos	*146,2* ± 9,3	*125,1* ± 9,2	*20,0 [18,4 a 21,5]*	*21,1 [19,5 a 22,7]*
- **Tiempo hasta la isquemia ECG** (nivel plasmático pico)	100,0 ± 8,7 segundos	93,8 ± 8,9	59,2 ± 9,0	*40,8 [39,3 a 42,3]*	*34,6 [33,1 a 36,1]*
- **Número de episodios semanales de angina**	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2	3,3 ± 0,3	*0,8 [0,8 a 0,8]*	*1,2 [1,2 a 1,2]*

*Calculados mediante calculadora de R. Saracho adaptada de: http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one

+Los IC 95% de las diferencias de medias se exponen en la tabla solo si p<0,05

La edad media de los participantes fue de 64 años siendo en su mayoría varones (78%). El 58% de los pacientes reclutados habían sufrido un IAM previo, el 29% tenían insuficiencia cardiaca congestiva (clase I de la NYHA), el 18% habían sido sometidos a un by-pass arteriocoronario y el 19% a una angioplastia coronaria percutánea.

La siguiente tabla describe la distribución de los pacientes en cada brazo de tratamiento según la terapia antianginosa concomitante:

Variables	Placebo (n = 269)	Ranolazine, mg Twice Daily 750 (n = 279)	Ranolazine, mg Twice Daily 1000 (n = 275)	*P* Value
Background antianginal drug once daily, No. (%)				
Atenolol, 50 mg	118 (43.9)	119 (42.7)	117 (42.6)	
Amlodipine, 5 mg	81 (30.1)	86 (30.8)	89 (32.4)	.69
Diltiazem, 180 mg	70 (26.0)	74 (26.5)	69 (25.1)	

No se informa el porcentaje de pacientes incluidos en el estudio que recibían tratamiento con nitratos de acción prolongada.

Tras **12 semanas de seguimiento**, ranolazina 750 mg/12h y 1.000 mg/12h demostró en comparación con placebo un incremento estadísticamente significativo en la tolerancia al ejercicio (p=0,03), tiempo hasta la isquemia ECG, número semanal de episodios de angina y en el consumo semanal de nitroglicerina (datos no reportados en la publicación).[16]

No se observaron diferencias en ninguna de estas variables entre los dos grupos en tratamiento con ranolazina.

La duración media del ejercicio (según el protocolo de Bruce modificado) en el momento basal fue de 7 minutos. **El incremento porcentual en la tolerancia al ejercicio respecto del valor basal coincidiendo con los niveles plasmáticos valle del tratamiento experimental fue de un 22% en el grupo asignado a placebo y un 28% en los grupos asignado a ranolazina 750 mg y 1.000 mg. Esto supone un incremento porcentual en el tiempo de tolerancia al ejercicio de los grupos tratados con ranolazina en comparación con placebo de un 6%** (cálculos propios según datos proporcionados en EPAR).[13]

En caso que se hubieran incluido en el análisis de eficacia los resultados para la variable principal de las 11 pérdidas del grupo placebo (+ 91,7 segundos respecto del valor basal) y de las 21 de los grupos en tratamiento con ranolazina (- 40 segundos respecto del valor basal), los autores confirman que no se podrían haber demostrado diferencias de eficacia entre grupos.

No se proporciona análisis de subgrupos excepto para aquellos pacientes en los que el tratamiento concomitante se encontraba optimizado. De acuerdo con este análisis, el beneficio de ranolazina en términos de la mejora en la tolerancia al ejercicio sería consistente.[13]

Tabla 10. **Estudio ERICA[18]**

Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48:566-75.

-Nº de pacientes: 565 pacientes.
-Diseño: Fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, multicéntrico (48 centros), internacional, controlado con placebo. Todos los pacientes estaban en tratamiento con amlodipino 10 mg/24h. La aleatorización no fue estratificada.
-Tratamiento grupo activo (n=281): ranolazina 500 mg/12h durante la primera semana de tratamiento. A continuación, 1.000 mg/12h durante un periodo de seis semanas.
-Tratamiento grupo control (n=284): placebo (siete semanas).
-Criterios de inclusión: Edad ≥18 años; evidencia de enfermedad arteriocoronaria (evidencia angiográfica de estenosis ≥60% en al menos una arteria coronaria mayor, antecedentes de IAM y/o alteraciones de la perfusión coronaria reversibles inducibles por stress e identificadas por técnicas de imagen), angina de pecho crónica estable de ≥3 meses y ≥3 episodios de angina semanales tras un periodo de ≥2 semanas de tratamiento con amlodipino 10 mg/24h. Se permitió el tratamiento con nitratos de acción prolongada siempre que el paciente los hubiera estado tomando a dosis estables durante las 2 semanas previas a su inclusión en el estudio.
-Criterios de exclusión: Insuficiencia cardiaca clase IV de la NYHA, IAM o angina inestable en los dos meses previos, pericarditis, cardiomiopatía hipertrófica o hipertensión no controlada. Antecedentes de torsade de pointes, tratamiento concomitante con fármacos que prolonguen el intervalo QTc o con un intervalo QTc >500ms, tratamiento con inhibidores del citocromo P450-3A4, enfermedad hepática clínicamente significativa, Clcr <30ml/min. Tratamiento con digitálicos, trimetazidina, betabloqueantes u otros antagonistas del calcio distintos a amlodipino.
-Pérdidas: 7 pacientes (3 grupo control, 4 grupo ranolazina). Se especifican los motivos de las pérdidas.
-Tipo de análisis: Eficacia: Intención de tratar modificado (pacientes que hubieran recibido al menos una dosis del fármaco y hubieran completado adecuadamente sus diarios) para demostrar superioridad frente a placebo. Seguridad: Intención de tratar modificado.
-Cálculo de tamaño muestral: No se especifica.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Ranolazina N = 277***	***Placebo N = 281***	***RAR (IC 95%)****
Resultado principal			
- **Número de episodios semanales de angina**	*2,88 ± 0,19 (media truncada)* *3,29 ± 0.26 (media aritmética)*	*3,31 ± 0,22* *4,30 ± 0,64*	0,43 [0,40 a 0,46] 1,01 [0,93 a 1,01]
Resultados secundarios de interés			
- **Consumo semanal de nitroglicerina** (en comprimidos)	2,03 ± *0,20 (media truncada)* *2,72 ± 0,38 (media aritmética)*	*2,68 ± 0,22* *3,57 ± 0,54*	*0,65 [0,62 a 0,69]* *0,85 [0,77 a 0,93]*

*Calculados mediante calculadora de R. Saracho adaptada de: http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one
[+]Los IC 95% de las diferencias de medias se exponen en la tabla solo si p<0,05

La edad media de los pacientes fue de 62 años siendo en su mayor parte varones (73%). El promedio de episodios semanales anginosos en el momento basal fue de 5,6. Aproximadamente el 51% de los pacientes tenían insuficiencia cardiaca congestiva (32% clase II y 37% clase III o IV de la NYHA) y un 80% habían sufrido un IAM previo.

La siguiente tabla describe los tratamientos concomitantes de los pacientes reclutados, destacando que un 45% recibían nitratos de acción prolongada (dosis media de isosorbida mononitrato de 45,4 mg) y que ninguno de los pacientes estaba en tratamiento con beta-bloqueantes (criterio de exclusión):

Drug, n (%)	Placebo + Amlodipine (n = 283)	Ranolazine + Amlodipine (n = 281)
Aspirin	244 (86)	245 (87)
ACE inhibitors	144 (51)	152 (54)
LAN	123 (43)	130 (46)
Statins	93 (33)	109 (39)
Diuretics	77 (27)	89 (32)
Antidiabetics (including insulin)	29 (10)	33 (12)

ACE = angiotensin-converting enzyme; LAN = long-acting nitrate.

Tras seis semanas de seguimiento, ranolazina 1.000 mg/12h demostró ser superior a placebo en la reducción del número de episodios semanales de dolor anginoso (p=0,028) y del consumo semanal de nitroglicerina de acción rápida (p=0,014), ambas variables medidas por los propios pacientes. Los datos se expresan como medias aritméticas y medias truncadas. En estas últimas se calcula la media una vez han sido eliminados el 2% de los valores localizados en ambos extremos de la distribución de la variable. Esta medida fue incorporada al análisis estadístico antes del cierre del estudio como medida preferente por la presencia de un grupo de pacientes con un número inusual de episodios semanales de dolor anginoso.

En el **análisis de subgrupos** incluido en el EPAR[14] se observó que cuando se comparaba la incidencia de episodios semanales de angina en los 251 pacientes que recibían simultáneamente nitratos de acción prolongada no se observaban diferencias entre los pacientes en tratamiento con ranolazina 1.000 mg/12h y aquellos asignados a placebo (3,33 ± 0,31). Igual conclusión se alcanzaba al analizar separadamente los 307 pacientes que no recibían nitratos de acción prolongada.

Table 8 - Average Weekly Rate of Angina Attacks During the 6-Week Double-blind Treatment by Concomitant Use of LANs – Study CVT 3037

	Treatment		p value
Average Weekly Rate of Angina Attacks (no./week)	Placebo (n = 281)	Ranolazine PR 1000 mg bid (n = 277)	
LAN User			
n	122	129	0.15 (CMH)
Trimmed Mean (SE)	3.33 (0.31)	2.91 (0.31)	
Median	2.65	2.13	
25th Percentile – 75th Percentile	1.52 – 4.43	1.33 – 3.96	
Min – Max	0.00 – 160.26	0.00 – 47.33	
Mean (SE)	5.67 (1.44)	3.80 (0.49)	
Non-LAN User			
n	159	148	0.16 (CMH)
Trimmed Mean (SE)	3.17 (0.26)	2.74 (0.22)	
Median	2.29	2.20	
25th Percentile – 75th Percentile	1.34 – 3.76	1.15 – 3.35	
Min – Max	0.00 – 17.17	0.00 – 17.67	
Mean (SE)	3.26 (0.26)	2.84 (0.23)	

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test of equality of mean scores based on modified ridit score, stratified by pooled center.
LAN = Long-acting nitrate; SE = Standard error.
Trimmed mean in each subgroup is calculated by excluding the data points that were trimmed from the overall analysis.

La eficacia de ranolazina en comparación con placebo en la reducción del consumo semanal de nitroglicerina de acción rápida se mantuvo únicamente en aquellos pacientes que recibían simultáneamente nitratos de acción prolongada, disipándose en los que no lo recibían (p=0,24).

Asimismo, mientras que en los pacientes con ≥4,5 episodios semanales de dolor anginoso ranolazina demostró en comparación con placebo una reducción en el número de episodios de dolor anginoso y del consumo semanal de nitroglicerina, en aquellos con <4,5 episodios, no hubo diferencias para la variable consumo semanal de nitroglicerina.

Los autores justifican la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos por una falta de potencia estadística del estudio.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Datos incluidos como anexos.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

IVABRADINA

De acuerdo con los resultados del estudio SIGNIFY,[13] ivabradina no proporciona beneficio alguno en variables de naturaleza cardiovascular (muerte cruda o por causa CV, hospitalización por insuficiencia cardiaca, IAM fatal/no fatal/revascularización coronaria) en pacientes con angina de pecho crónica estable sin insuficiencia cardiaca.

Por otro lado, en el subgrupo de pacientes con angina de pecho clase ≥2 de la CCS tratados con ivabradina, se observó un incremento estadísticamente significativo en la variable combinada principal muerte de origen cardiovascular/IAM no fatal. Este fenómeno podría deberse parcialmente al empleo de dosis superiores a las recomendadas actualmente en ficha técnica, lo que explicaría la mayor incidencia de bradicardia observada en este estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio en tratamiento concomitante con antagonistas del calcio y/o nitratos de acción prolongada tuvieron una representación desigual (23% aprox. y 40% respectivamente). El empleo o no empleo de los mismos no se incluyó como variable en el análisis de subgrupos por lo que no es posible establecer si ivabradina proporciona un beneficio en aquellos pacientes en tratamiento con los mismos.

Por tanto, el beneficio de ivabradina frente a placebo en pacientes con angina de pecho crónica estable se limita exclusivamente al ámbito sintomático, siendo este de relevancia clínica dudosa. Este beneficio parece estar ampliamente condicionado por la FC basal del paciente. Se desconoce si el beneficio sintomático se mantiene en aquellos pacientes tratados con antagonistas del calcio, considerados fármacos de primera línea según las principales guías de nuestro entorno.[2-4]

RANOLAZINA

En el estudio CARISA,[17] ranolazina 750 mg/12h y 1.000 mg/12h muestran en comparación con placebo (tras un seguimiento de 12 semanas) un incremento porcentual en la variable principal tiempo de tolerancia al ejercicio de un 6%, correspondiente con un beneficio de escasa magnitud e impacto clínico incierto. Asimismo, en caso que se hubieran incorporado al análisis de eficacia los resultados de los 32 sujetos calificados como pérdidas, dicha diferencia no hubiera sido estadísticamente significativa.

En base a los resultados de este estudio, no se observan diferencias de eficacia entre los dos regímenes posológicos de ranolazina (750 mg/12h vs 1.000 mg/12h).

De acuerdo con los estudios CARISA[17] y ERICA[18] ranolazina muestra en comparación con placebo (tras un periodo de seguimiento de 12 y 6 semanas, respectivamente) una reducción en el número de episodios semanales de dolor anginoso que oscila entre 0,8 (750 mg/12h en estudio CARISA) y 0,43 (1.000 mg/12h en estudio ERICA). Esta reducción se correspondería en términos relativos con una disminución del 17% y del 7% respecto del número de episodios que sufrían los pacientes al inicio del estudio. La medida de dicha variable por los propios pacientes y el importante componente subjetivo ligado a la calificación como tal de un episodio de dolor anginoso dificultan la interpretación y caracterización de este beneficio. En todo caso, la magnitud de este beneficio es escasa.

En el análisis de subgrupos del estudio ERICA[17] destaca la ausencia de un beneficio estadísticamente significativo de ranolazina en comparación con placebo en el número semanal de episodios de dolor anginoso entre aquellos pacientes que recibían nitratos de acción prolongada y entre aquellos que no.

Por otro lado, es necesario resaltar que en contra de lo que proponen actualmente las principales guías de práctica clínica de nuestro entorno, en el estudio CARISA únicamente un 43% y un 56% de los pacientes recibían beta-bloqueantes o antagonistas del calcio respectivamente y, a dosis inferiores a las máximas toleradas. Tampoco se indicaba si los pacientes estaban en tratamiento con nitratos de acción prolongada. De igual modo, en el estudio ERICA se excluyeron aquellos pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes.

Por tanto, es difícil concluir la existencia de un beneficio clínico asociado a ranolazina en aquellos pacientes adecuadamente tratados con las terapias de primera línea. En todo caso, en aquellos que no tolerasen alguna de ellas, el beneficio sería de magnitud escasa o incierta, especialmente en pacientes tratados simultáneamente con nitratos de acción prolongada.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Ninguno de los ensayos clínicos pivotales de ivabradina y ranolazina comparó su eficacia entre ellas o frente a otras posibles alternativas según las guías de nuestro entorno:[2-4] nitratos de acción prolongada o trimetazidina.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y metanálisis en fecha 19/11/2015 en Medline (vía PubMed) de acuerdo con la siguiente estrategia**: (((disease, ischemic heart[MeSH Terms]) AND (((((ivabradine[Title/Abstract]) OR ranolazine[Title/Abstract]))) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])))).** No hubo restricción de idioma ni temporal. Se obtuvieron 97 resultados. Tres de ellos analizaban la eficacia de ivabradina o ranolazina en pacientes con angina de pecho crónica estable.[20-22]

IVABRADINA

El trabajo de Peng et al.[20] tenía por objetivo evaluar la eficacia de ivabradina en términos de mejora de la función cardiaca medida como FEVI. Aunque la población principal en estudio eran aquellos pacientes con angina de pecho crónica estable, tanto la búsqueda bibliográfica como los estudios finalmente incluidos englobaron también pacientes con insuficiencia cardiaca. Se incluyeron un total de 7 ECA correspondientes a 1.542 individuos.

Ivabradina, administrada a dosis totales diarias de 10 mg o 15 mg se relacionó en comparación con placebo con una mejora estadísticamente significativa de la FEVI. La diferencia de medias de la FEVI entre los grupos intervención y control fue de 2,669 [IC95% 1,665 a 3,684]. La heterogeneidad observada fue moderada. En cuatro de los siete estudios considerados ivabradina no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. En los tres estudios en los que sí se observaba una diferencia significativa, el seguimiento era limitado (60 días en Fasullo et al., 3 meses en Sarullo et al. y 8 meses en Tardif et al.).

La relevancia clínica de una mejora en la FEVI del 2,669% es incierta y probablemente escasa.

RANOLAZINA

El trabajo de Banon et al.[21] describía los resultados de aquellos ensayos clínicos en los que se había evaluado la eficacia de ranolazina en comparación con placebo u otras alternativas en términos de la tolerancia al ejercicio, en la incidencia semanal de episodios de dolor anginoso, en el consumo semanal de nitroglicerina y en la calidad de vida. Sin embargo, los autores no combinaban los resultados mediante técnicas de meta-análisis por lo que este trabajo fue finalmente descartado.

Savarese et al.[22] evaluaron la eficacia de ranolazina en términos la incidencia semanal de episodios de dolor anginoso, el consumo semanal de nitroglicerina o la capacidad funcional, entre otras variables.

En este trabajo, los resultados de seis ensayos clínicos que incluyeron un total de 9.223 pacientes con angina de pecho crónica estable fueron combinados mediante técnicas de meta-análisis:

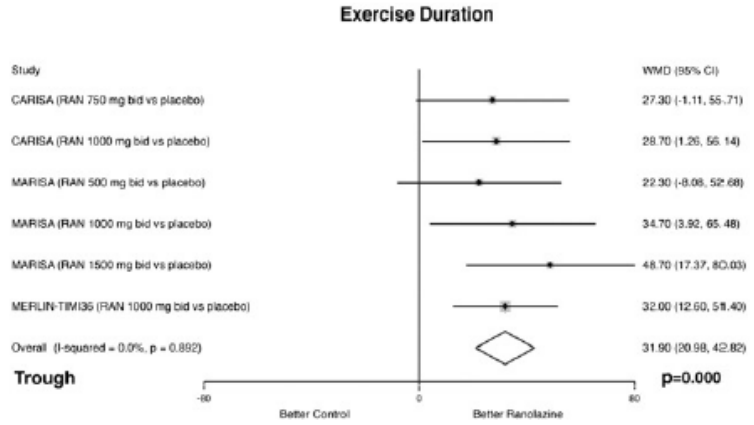
Studies characteristics.

Trial	Year	Treatment	Control	Design	Patients (n)	Follow-up (weeks)	Age	Females (%)	Hypt (%)	DM (%)	MI (%)	CABG (%)	PCI (%)	Nitrates (%)	CCBs (%)	BBs (%)	DQL (%)
CARISA[21,22]	2004	R 750 mg bid	Placebo	Case-Control	548	12	64	24	64	23	58	16	18	NA	70	43	95
CARISA[21,22]	2004	R 1000 mg bid	Placebo	Case-Control	544	12	64	23	64	22	57	17	19	NA	69	43	95
ERICA[24]	2006	R 1000 mg bid	Placebo	Case-Control	564	6	62	10	89	19	80	11	10	45	NA	NA	90
MARISA[20]	2004	R 500 mg bid	Placebo	Crossover	191	1	64	27	64	24	52	28	33	58	38	57	90
MARISA[20]	2004	R 1000 mg bid	Placebo	Crossover	191	1	64	27	64	24	52	28	33	58	38	57	90
MARISA[20]	2004	R 1500 mg bid	Placebo	Crossover	191	1	64	27	64	24	52	28	33	58	38	57	90
MERLIN-TIMI36[25–27]	2007	R 375–1000 mg bid	Placebo	Case-Control	6560	50	64	35	73	34	34	NA	NA	NA	NA	89	90
RAN080[23]	2005	R 400 mg IR tid	Atenolol	Crossover	158	1	59	11	NA	NA	56	NA	NA	11	54	NA	90
RAN080[23]	2005	R 400 mg IR tid	Placebo	Crossover	158	1	59	11	NA	NA	56	NA	NA	11	54	NA	90
TERISA[28]	2013	R 1000 mg bid	Placebo	Case-Control	927	12	64	39	95	100	74	19	41	34	29	90	95

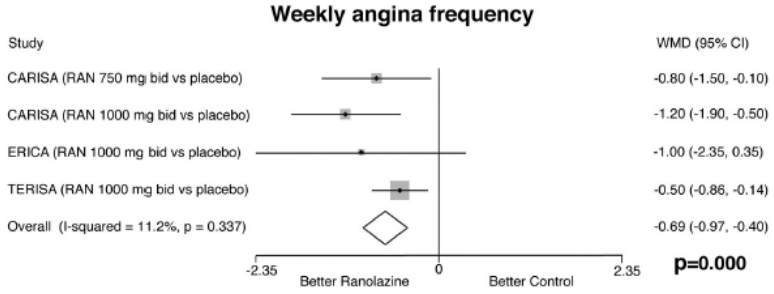
Hypt: Hypertension; DM: Diabetes Mellitus; MI: prior Myocardial Infarction; CABG: Coronary Artery Bypass Graft; CCBs: Calcium Channels Blockers; BBs: Beta Blockers; DQL: Detsky Quality Score; R: Ranolazine; bid: bis in die; tid: tris in die.

El comparador empleado fue placebo en cinco de los seis estudios y atenolol en uno de ellos. Sin embargo, todos los ensayos en los que se midió las variables de interés empleaban placebo como comparador. En la mayor parte de los casos, el seguimiento fue escaso: una semana en dos estudios, seis semanas en un estudio, 12 semanas en dos estudios y 50 semanas en un estudio. Respecto al tratamiento concomitante, 7470 (81%) pacientes recibían beta-bloqueantes, 1.418 (15%) antagonistas del calcio y 936 (10%) nitratos de acción prolongada (datos propios).

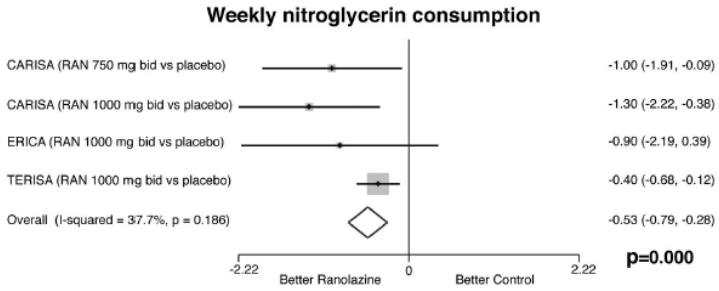
De acuerdo con los resultados del meta-análisis, ranolazina en comparación con placebo incrementaría en 31,9 segundos la tolerancia al ejercicio.



Asimismo, ranolazina en comparación con placebo reduciría el número de episodios semanales de dolor anginoso en 0,69 episodios.



Por último, ranolazina muestra en comparación con placebo una reducción del consumo semanal de nitroglicerina de acción rápida de 0,53 comprimidos.



Este trabajo cuenta con un comentario crítico por parte del Center for Reviews and Dissemination. Este destaca la posibilidad de que los resultados estén influidos por un sesgo de publicación. También resaltan la ausencia de información respecto al método estadístico empleado en la combinación de los resultados (efectos fijos vs efectos aleatorios). Por último, comentan que la precisión y exactitud de los resultados podrían haberse visto afectadas al haber incluido en el análisis por duplicado los pacientes de los grupos control cuando se ensayaban varias pautas de ranolazina en un mismo ensayo.

En todo caso, **los resultados de este trabajo orientan hacia un beneficio de ranolazina de modesta magnitud y en poblaciones en su mayor parte sin tratamiento concomitante optimizado.**

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 23/11/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (vía Pubmed) empleando la siguiente estrategia de búsqueda: (((ranolazine[Title/Abstract]) OR ivabradine[Title/Abstract])) AND (((((indirect comparison[Title/Abstract]) OR network meta-analysis[Title/Abstract]) OR mixed treatment comparison[Title/Abstract]) OR multiple treatments meta-analysis[Title/Abstract]) OR multiple treatments[Title/Abstract]). No hubo restricción de idiomas ni temporal. Se encontró una única referencia,[23] no incluida al no comparar la eficacia y/o seguridad de ivabradina y ranolazina.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No es posible realizar una comparación indirecta ajustada mediante metodología Bucher dada la naturaleza cuantitativa continua de las variables de eficacia evaluadas en los estudios pivotales de ranolazina.

Con objeto orientativo, se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos controlados con placebo en los que se evaluara la eficacia de ivabradina en términos de la tolerancia al ejercicio o en el número semanal de episodios de dolor anginoso en pacientes con angina de pecho crónica estable. De esto modo se pretende realizar una aproximación a la magnitud del beneficio de ambos fármacos en una misma variable.

Con fecha 23/11/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (vía Pubmed) empleando la siguiente estrategia de búsqueda: (ivabradine[Title/Abstract]) AND ((exercise[Title/Abstract]) OR angina attacks[Title/Abstract]) Filters: Clinical Trial.

Se localizó un ensayo clínico doble ciego (estudio ASSOCIATE)[24] en el que 889 pacientes con angina de pecho crónica estable en tratamiento con atenolol 50mg c/24h fueron aleatorizados 1:1 a recibir ivabradina 5 mg/12h durante dos meses seguida de 7,5 mg/12h o bien, placebo. La variable de eficacia fue la mejora respecto del valor basal en el tiempo de tolerancia al ejercicio de acuerdo con el protocolo de Bruce.

Tras cuatro meses de seguimiento los pacientes en tratamiento con ivabradina demostraron una mejora en la tolerancia al ejercicio de 24,3 ± 65,3 segundos frente a los 7,7 ± 63,8 del grupo control, suponiendo una diferencia entre el grupo ivabradina y control de 16,6 segundos IC95% [8,03 a 25,2]. Esto supuso una mejora en términos relativos respecto del valor basal de un 5% y un 2% respectivamente.

Al igual que en el estudio CARISA,[17] se trató de pacientes con angina de pecho crónica estable en tratamiento con una primera línea antianginosa. En este caso, beta-bloqueantes mientras que en el estudio CARISA[17] podían ser beta-bloqueantes o antagonistas del calcio. En un análisis de subgrupos en dicho estudio no se observaban diferencias de eficacia de ivabradina en función de la terapia concomitante. Asimismo, en los estudios CARISA[17] y ASSOCIATE[24] el tiempo basal de tolerancia al ejercicio fue de 7,0 y 7,4 minutos y la diferencia tras tres (CARISA)[17] o cuatro (ASSOCIATE)[24] meses de seguimiento respecto a los grupos control (placebo) fue de 23,7 y 16,6 segundos. **Estos resultados muestran un beneficio de ambos fármacos de similar y dudosa relevancia clínica.**

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease[2,3]

No establecen ninguna recomendación para **ivabradina** dado que no ha sido autorizada por la FDA en angina de pecho crónica estable.

Consideran el empleo de **ranolazina** como alternativa a beta-bloqueantes para el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado, se asocia con efectos adversos inaceptables o es inefectivo (nivel de evidencia B). También valoran el empleo de ranolazina en combinación con beta-bloqueantes cuando el tratamiento con estos últimos no es efectivo (nivel de evidencia A).

ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease[4]

Consideran el empleo de ivabradina, ranolazina u otros antianginosos (trimetazidina o nitratos de acción prolongada) en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio. Se trata de una recomendación clase IIa (se sugiere su empleo) basado en un nivel de evidencia B (un único ensayo clínico aleatorizado).

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

National Institue for Health and Care Excellence[25]

Recomiendan el empleo de beta-bloqueantes o antagonistas del calcio como primera línea en pacientes con angina de pecho crónica estable. En caso de sintomatología persistente, ambos grupos terapéuticos deben ser empleados en combinación.

En pacientes que no toleran o en los que están contraindicados estos grupos terapéuticos deberá considerarse el empleo de nitratos de acción prolongada, ivabradina o ranolazina, en función de las comorbilidades, contraindicaciones y coste del fármaco. De igual modo, deberán considerarse la adición de uno de estos fármacos a al tratamiento con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio en pacientes inadecuadamente controlados.

Haute Autorité de Santé[26,27]

Caracteriza a ranolazina como **Categoría V: no aporta beneficio clínico relevante** en pacientes con angina de pecho crónica estable con mal control o con intolerancia o contraindicación a beta-bloqueantes y/o antagonistas del calcio. En pacientes con mal control a pesar del tratamiento con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio, prioriza el empleo de nitratos de acción prolongada. En pacientes intolerantes o con contraindicación a beta-bloqueantes (10-20%) recomienda el empleo como terapia de inicio de de antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada en monoterapia.

Caracteriza a ivabradina como **Categoría III (beneficio clínico moderado)** en pacientes con angina de pecho crónica estable con contraindicación o intolerancia a beta-bloqueantes y disfunción ventricular izquierda (FEVI <45%) asintomática que contraindique el empleo de antagonistas de calcio bradicardizantes (verapamilo o diltiazem).

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos

IVABRADINA

Según ficha técnica,[6] las reacciones adversas más frecuentemente observadas (≥1/100 a <1/10) en los pacientes tratados con ivabradina son cefalea, fenómenos luminosos (fosfenos), visión borrosa, bradicardia, bloqueo A-V de 1er grado (prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma), presión arterial no controlada.

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses del tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos de acuerdo con los resultados del estudio SIGNIFY.[13]

Tabla 11. Evaluación de la seguridad. Estudio SIGNIFY[13]
Referencia: Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tender M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091-9.

RAM	*Ivabradina N=9.539*	*Placebo N=9.544*	*RAR (IC 95%)*+*	*NNH o NND (IC 95%)*+*
- Cualquier tipo de RAM	***73,3%***	***66,9%***	***6.4% (5,1 a 7,7)***	***16 (13 a 20)***
- Discontinuación por cualquier motivo	***20,7%***	***14,5%***	***6,2% (5,1 a 7,2)***	***17 (14 a 20)***
- Bradicardia	***18,0%***	***2,3%***	***15,7% (14,8 a 16,5)***	***7 (7 a 7)***
- Bradicardia asintomática	***7,9%***	***1,2%***	***6,8% (6,2 a 7,4)***	***15 (14 a 17)***
- Fosfenos	***5,4%***	***0,5%***	***4,8% (4,3 a 5,3)***	***21 (19 a 24)***
- Visión borrosa	*1,2%*	*0,4%*	*0,8% (0,6 a 1,1)*	*120 (91 a 167)*
- Bloqueo AV 2º grado	*0,5%*	*0,3%*	--	--
- Bloqueo AV 3er grado	*0,2%*	*0,2%*	--	--
- Fibrilación auricular	***5,3%***	***3,8%***	***1,5% (0,9 a 2,1)***	***66 (48 a 112)***
- Prolongación intervalo QT	***1,8%***	***0,7%***	***1,1% (0,8 a 1,4)***	***90 (72 a 126)***
- Taquiarritmia supraventricular	*1,4%*	*1,2%*	--	--

Resultados calculados para una mediana de seguimiento de 27,8 meses.
*Calculados mediante calculadora CASPe. +RAR y NNH o NND con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

De acuerdo con los datos proporcionados en el informe de evaluación australiano (en insuficiencia cardiaca),[28] el riesgo de sufrir una RAM cardiovascular por ivabradina se ve incrementado en pacientes ancianos:

	≥ 65 years		≥ 70 years		Overall population	
	ivabradine	placebo	ivabradine	placebo	ivabradine	placebo
Cardiac failure	25.7%, 16.3%PY	30.4%, 18.2%PY	25.1%, 16.0%PY	30.5%, 18.7%PY	21.7%, 13.0%PY	26.0%, 15.4%PY
Atrial fibrillation	10.6%, 6.7%PY	9.9%, 6.0%PY	11.4%, 7.3%PY	10.8%, 6.6%PY	8.3%, 4.9%PY	6.7%, 4.0%PY
Asymptomatic bradycardia	6.5%, 4.1%PY	1.7%, 1.0%PY	7.2%, 4.6%PY	1.7%, 1.0%PY	5.6%, 3.4%PY	1.4%, 0.8%PY
Symptomatic bradycardia	5.7%, 3.6%PY	1.3%, 0.8%PY	5.9%, 3.8%PY	1.2%, 0.8%PY	4.6%, 2.7%PY	0.9%, 0.5%PY
BP inadequately controlled	8.3%, 5.3%PY	6.5%, 3.9%PY	8.3%, 5.3%PY	5.9%, 3.6%PY	7.1%, 4.2%PY	6.1%, 3.6%PY

RANOLAZINA

La evaluación de la seguridad de ranolazina se fundamenta en los resultados del estudio CVT 3036[19] descritos en el EPAR correspondiente,[14] por ser este el estudio que incluyó un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado.

Tabla 12. Evaluación de la seguridad. Estudio CVT 3036 (MERLIN_TIMI 36)[19]

Referencia: Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopcuz E, Murphy SA, Budaj A, Varshasky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary síndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007:297:1775-83.

RAM	*Ranolazina N=3.646*	*Placebo N=1.829*	*RAR (IC 95%)**	*NNH o NND (IC 95%)**
- ***Exposición media (días)***	*387*	*28*		
- Cualquier tipo de RAM	*60,3%*	*29,1%*	*31,2% (28,5 a 33,8)*	*4 (3 a 4)*
- Anemia	*1,4%*	*0,1%*	*1,3% (0,9 a 1,7)*	*77 (59 a 112)*
- IAM	*1,3%*	*0,1%*	*1,2% (0,8 a 1,6)*	*83 (63 a 126)*
- Angina pectoris	*5,7%*	*1,0%*	*4,7% (3,8 a 5,6)*	*22 (18 a 27)*
- Angina inestable	*2,5%*	*0,5%*	*1,9% (1,3 a 2,5)*	*53 (41 a 77)*
- Insuficiencia cardiaca congestiva	*1,0%*	*0,2%*	*0,8% (0,5 a 1,2)*	*119 (84 a 201)*
- Palpitaciones	*2,1%*	*0,9%*	*1,2% (0,6 a 1,9)*	*83 (53 a 167)*
- Vértigo	*1,4%*	*0,3%*	*1,2% (0,7 a 1,6)*	*86 (63 a 143)*
- Estreñimiento	*7,1%*	*0,5%*	*6,5% (5,6 a 7,4)*	*16 (14 a 18)*
- Diarrea	*2,5%*	*1,1%*	*1,4% (0,7 a 2,1)*	*72 (48 a 143)*
- Nauseas	*7,7%*	*1,1%*	*6,6% (5,6 a 7,6)*	*16 (14 a 18)*
- Vómitos	*1,8%*	*0,5%*	*1,3% (0,7 a 1,8)*	*79 (56 a 143)*
- Astenia	*3,5%*	*0,6%*	*2,9% (2,2 a 3,6)*	*35 (28 a 46)*
- Dolor torácico	*3,5%*	*0,9%*	*2,6% (1,8 a 3,3)*	*39 (31 a 56)*
- Bronquitis	*1,4%*	*0,1%*	*1,3% (0,9 a 1,7)*	*79 (59 a 112)*
- Gripe	*2,1%*	*0,8%*	*1,3% (0,7 a 1,9)*	*77 (53 a 143)*
- Neumonía	*1,0%*	*0,1%*	*1,0% (0,6 a 1,3)*	*102 (77 a 167)*
- Infecciones tracto respiratorio superior	*1,8%*	*0,7%*	*1,1% (0,5 a 1,7)*	*90 (59 a 201)*
- Infecciones urinarias	*1,3%*	*0,2%*	*1,1% (0,7 a 1,5)*	*91 (67 a 143)*
- Diabetes mellitus	*1,2%*	*0,1%*	*1,1% (0,8 a 1,5)*	*89 (67 a 126)*
- Hipertensión	*2,3%*	*0,3%*	*2,1% (1,5 a 2,6)*	*49 (39 a 67)*
- Hipotensión	*1,5%*	*0,2%*	*1,3 % (0,8 a 1,7)*	*80 (56 a 126)*

*Calculados mediante calculadora CASPe. +RAR y NNH o NND con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Se observó un 8,9% de discontinuaciones por efectos adversos en los pacientes en tratamiento con ranolazina. Entre los principales efectos adversos responsables de discontinuación se encontraron mareo, nauseas y angina pectoris.[14]

Ranolazina puede tener un efecto arritmogénico al prolongar el intervalo QT. Se trata de un efecto adverso dosis-dependiente. A este respecto, la FDA[15,16] recomienda precaución en el empleo de ranolazina a dosis > 1000 mg/24h, en su administración conjunta con otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT o en pacientes con prolongación congénita o adquirida del mismo.

Se ha observado una mayor incidencia de eventos adversos en pacientes ≥75 años siendo los más frecuentes estreñimiento, mareo, nauseas, astenia y cefalea. Asimismo, este grupo de pacientes parece ser especialmente susceptible a efectos adversos como síncope e hipotensión, los cuales tendrían una marcada importancia por su capacidad de producir complicaciones como fracturas u otros tipos de trauma.[14]

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponemos de fuentes secundarias sobre seguridad que aporten datos significativamente diferentes de los anteriormente descritos.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales[6.7]

IVABRADINA

Arritmias cardiacas. Ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.
En pacientes tratados con ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado.

Uso en pacientes con frecuencia cardiaca baja. No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una FC en reposo previa al tratamiento inferior a 70lpm. Si, durante el tratamiento, la FC en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50lpm o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la FC sigue manteniéndose por debajo de 50lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

Función visual. Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. Ivabradina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Embarazo. Los estudios en animales han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia. Ivabradina se excreta en la leche materna por lo que está contraindicada durante el periodo de lactancia. Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad. Los estudios experimentales no mostraron ningún efecto de ivabradina sobre la fertilidad.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, FC basal antes del tratamiento <70lpm, shock cardiogénico, IAM, hipotensión grave (<90/50 mmHg), insuficiencia hepática grave, enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca aguda o inestable, dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos), angina inestable, bloqueo A-V de 3er grado, combinación con inhibidores potentes del citocromo P450, combinación con verapamilo o diltiazem, embarazo y lactancia.

Interacciones. Medicamentos que prolongan el intervalo QT puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca (p.e. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona, pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

RANOLAZINA

Prolongación del intervalo QT. Un análisis poblacional de datos combinados de pacientes y voluntarios sanos mostró un aumento de entre 2 y 7 milisegundos a lo largo del rango de concentración plasmática correspondiente a las dosis de ranolazina de entre 500 y 1000 mg dos veces al día.

Por lo tanto, debe primar la prudencia cuando se trate a pacientes con una historia de síndrome de QT largo congénito o familiar, en pacientes con prolongación adquirida conocida del intervalo QT y en pacientes tratados con otros medicamentos que afecten al intervalo QTc.

Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de ranolazina en mujeres embarazadas. Ranexa no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia. Se desconoce si ranolazina se excreta en la leche materna humana. No se debe utilizar Ranexa durante el periodo de lactancia.

Fertilidad: En animales, los estudios de reproducción no indicaron efectos adversos en la fertilidad. Se desconoce el efecto de la ranolazina en la fertilidad en humanos.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, insuficiencia renal grave (Clcr <30ml/minuto), insuficiencia hepática moderada o grave, administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona), administración concomitante de antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina) o clase III (p.ej. dofetilida, sotalol) distintos de la amiodarona.

Interacciones. Inhibidores de CYP3A4 (p.e. azoles, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, diltiazem), inhibidores de la glicoproteína P (p.e. verapamilo) e inhibidores del CYP2D6 (p.e. paroxetina) incrementan los niveles plasmáticos de ranolazina. Inductores del CYP3A4 (p.e. rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, hipérico o hierba de San Juan) disminuyen las concentraciones plasmáticas de ranolazina. Ranolazina es un inhibidor de moderado a potente de la glicoproteína-P y un inhibidor débil del CYP3A4 pudiendo incrementar los niveles plasmáticos de sustratos de la glicoproteína–P y del CYP3A4 (p.e. simvastatina, lovastatina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus), pudiendo requerir un ajuste en la dosificación de estos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla 13. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	medicamento			
	Ivabradina 5 mg comp.	**Ivabradina 7,5 mg comp.**	**Ranolazina 500 o 750 mg comp.**	**Nitroglicerina 10 mg parche**
Precio unitario (PVL+IVA) *	1,26 €	1,29 €	0.86 €	0.51
Posología	5 mg/12h	7,5 mg/12h	500 o 750 mg/12h	10 mg/24h
Coste día	2,51 €	2,58 €	1,72	0,51
Coste tratamiento-año	916,2 €	941,7 €	627,8	187,9
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia**	**+ 728,3 €** (vs nitroglicerina 10mg /24h)	**+ 753,8 €** (vs nitroglicerina 10mg /24h)	**+ 439,9 €** (vs nitroglicerina 10mg /24h)	

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

En fecha 02/12/15 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) de acuerdo a la siguiente estrategia: (((ivabradine[Title/Abstract]) OR ranolazine[Title/Abstract])) AND (((cost-benefit[MeSH Terms]) OR cost-utility[MeSH Terms]) OR cost-effectiveness[MeSH Terms]). No hubo restricción de idiomas ni temporal. Se localizaron 11 referencias. Dos de ellas realizaban una evaluación económica completa de ranolazina en pacientes con angina de pecho crónica estable.[29,30]

Ninguna incluía en el modelo económico a ivabradina como alternativa a ranolazina. Analizaremos en detalle el trabajo de Kohn et al.[30] por incluir un modelo de Markov, considerado más apropiado que el árbol de decisión para la simulación del curso natural de una patología como es la angina de pecho crónica estable.

Tabla 14. Estudios farmacoeconómicos publicados
Referencia: Kohn CG, Parker MW, Limone BL, Coleman CI. Cost-effectiveness of ranolazine added to standard-of-care treatment in patients with chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol. 2014;113:1306-11.

-Tipo de estudio: Análisis coste-utilidad comparando ranolazina vs placebo.
-Fuente de datos: Modelo de Markov. Incluye cuatro estados de salud correspondientes con una frecuencia creciente de episodios de dolor anginoso medida según la puntuación SAQ. La duración de cada ciclo es de un mes. La probabilidad de transitar de un ciclo a otro se obtiene a partir de datos procedentes del estudio ERICA.[18] El modelo excluye a aquellos pacientes que no mejoran su puntuación SAQ en al menos un punto tras un mes de tratamiento con ranolazina y los incorpora al grupo placebo. Tras un primer ciclo los pacientes respondedores a ranolazina y los asignados a placebo se mantienen en el mismo estado de salud durante el resto de simulaciones salvo que acontezca la muerte. La mortalidad asociada a cada puntuación del cuestionario SAQ se extrapoló a partir de los resultados de un estudio observacional realizado en pacientes con enfermedad arteriocoronaria entre los años 1997 y 1999.
-Perspectiva: De la sociedad (estadounidense).
-Población del escenario base (datos clínicos del ensayo ERICA[18]): pacientes angina de pecho crónica estable y ≥ 3 episodios semanales de dolor anginoso en tratamiento con amlodipino 10mg/24h y nitratos de acción prolongada en el 45% de los pacientes.
-Variables principales de resultado: RCUI (€/AVAC).
-Horizonte temporal: 1 año.
-Costes incluidos en el estudio: En el caso base del modelo se consideraron costes directos sanitarios (asociados tanto al coste de la medicación como a otros recursos sanitarios) e indirectos (pérdida de productividad).
Todos los costes están en dólares estadounidenses del año 2013. Las actualizaciones de costes necesarias se realizaron según el Medical Care component del Consumer Price Index.
-Cálculo de costes: Directos: Procedentes de un ensayo clínico con 5.460 pacientes con IAM previo aleatorizados a recibir ranolazina o placebo y seguidos durante 8 meses. Indirectos: procedentes de un estudio observacional realizado en pacientes con angina de pecho crónica estable.
-Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3%.
-Valores de utilidad considerados: Obtenidos de los participantes del estudio ERICA[18] (no se especifica el número). Medidos mediante el cuestionario EQ-5D.
-Análisis de sensibilidad: Se realiza análisis de sensibilidad determinístico univariantes y probabilístico.
Determinístico: se modifican costes indirectos, mortalidad (se iguala en el grupo ranolazina y placebo), discontinuación del tratamiento con ranolazina en no respondedores, horizonte temporal (2 años).
Probabilístico: 10.000 simulaciones de Monte Carlo, modificándose los valores de los parámetros de manera simultánea para identificar áreas/parámetros de incertidumbre.
-Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno salvo el Dr. Coleman que ha recibido financiación procedente del laboratorio fabricante de ranolazina en Estados Unidos (Gilead).

COSTES	**Ranolazina**	**Placebo**	**Incrementos**
Coste del fármaco (500mg/12h)	$124 a $315	-	Coste incremental del fármaco: $124 a $315
Coste total del paciente	$15.661	$14.321 €	Coste incremental por paciente $1.340 €
EFECTOS	**Fármaco A**	**Fármaco B**	**Incrementos (2)**
AVGs ganados	-	-	--
AVACs ganados	0,700 AVACs	0,659 AVACs	Incremento AVACs por paciente 0,041 AVACs
Utilidad calculada	-	-	-
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(1)			**CEI**
Caso base			**$32.682 / AVAC**
Horizonte temporal de 2 años			$31.233 / AVAC
Mortalidad similar en ambos grupos de tratamiento			$33.105 / AVAC

El caso base contempla que un 48% de los pacientes en tratamiento con ranolazina no responden tras un mes de tratamiento. Asimismo, contempla un coste del fármaco inferior al aprobado en nuestro entorno.

En el análisis de sensibilidad determinístico, los autores concluyen que el tratamiento con ranolazina dejaría de ser coste-efectivo (umbral $50.000/AVAC) si más de un 33% de los pacientes no respondedores continuaran recibiendo el tratamiento.

En el análisis de sensibilidad probabilístico y para un umbral de $50.000, la probabilidad de que ivabradina fuese una opción coste-efectiva sería del 97%.

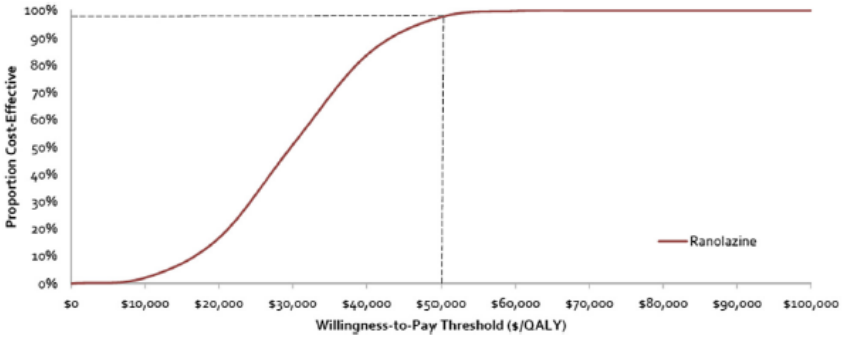


Figure 2. Cost-effectiveness acceptability curve. It is based on 10,000 iterations, which drew parameters for each input simultaneously from probability distributions. As indicated by the *dashed line*, ranolazine was found to be cost-effective compared with SoC (plus placebo) in 97% of the simulations at a willingness-to-pay threshold of $50,000/QALY (a commonly used threshold for defining cost-effectiveness).

De acuerdo con esta gráfica, para un umbral de disponibilidad a pagar de $30.000 y $20.000 por AVAC, más próximos a los aceptados en nuestro entorno, la probabilidad de que ranolazina fuese una alternativa coste-efectiva sería inferior al 50% y 20% respectivamente.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

La única variable de eficacia medida tanto en pacientes en tratamiento con ranolazina como en aquellos con ivabradina es el tiempo de tolerancia al ejercicio, según el protocolo de Bruce modificado. No es posible alcanzar una conclusión respecto a la eficiencia de una u otra alternativa dada la incierta relevancia clínica de esta variable.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Tabla 15. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes+	Coste incremental por paciente*	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
1.708	12,8 € (ivabradina 5mg/24h)	-	21.862,4 €	-
	13,2 € (ivabradina 7.5mg/24h)	-	22.545,6 €	-
	7,7 € (ranolazina 500 o 750 mg/12h)	-	13.151,6 €	-

+ Dato aproximado a partir del consumo de nitratos de acción prolongada del Hospital Universitario de Vic (nitroglicerina parches transdérmicos de 5, 10 y 15 mg e isosorbida mononitrato comprimidos retard de 50mg) y la estancia media del Servicio de Medicina Interna en el año 2014 (6,41 días)
*Respecto a nitroglicerina 10mg/24h.

La inversión derivada de la prescripción de ivabradina o ranolazina en pacientes con angina de pecho crónica estable no se acompañaría de un beneficio adicional en pacientes con una terapia optimizada basada en beta-bloqueantes, antagonistas del calcio y nitratos de acción prolongada. En cuanto a su prescripción en pacientes que no tolerasen alguna de las terapias de primera línea (beta-bloqueantes o antagonistas del calcio), el beneficio sería exclusivamente sintomático, de magnitud escasa e ineficiente. A ello hay que sumar que se trataría de pacientes estables que sufren episodios de dolor precordial reproducibles en el contexto de una actividad física, lo que sería difícilmente extrapolable a pacientes hospitalizados.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Tanto ivabradina como ranolazina son de administración oral. Ivabradina requiere una estrecha monitorización de la frecuencia cardiaca para la titulación de la dosis.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No procede

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

La angina de pecho crónica estable es la expresión clínica más común de la cardiopatía isquémica crónica sintomática y la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes. El objetivo del tratamiento es el alivio de los síntomas así como el retraso en la progresión de la enfermedad arteriocoronaria. El abordaje terapéutico consiste en el empleo de nitratos de acción rápida para el manejo agudo del dolor anginoso y de fármacos que reduzcan la demanda miocárdica de oxígeno y/o incrementen la perfusión coronaria como los beta-bloqueantes, los antagonistas del calcio y los nitratos de acción prolongada.

Ivabradina inhibe selectivamente la corriente If del marcapasos cardiaco disminuyendo la FC y el consumo miocárdico de oxigeno. El mecanismo de acción de **ranolazina** es prácticamente desconocido.

Eficacia

Ivabradina

El estudio SIGNIFY,[13] es el ensayo clínico aleatorizado de publicación más reciente y con mayor tamaño muestral disponible en pacientes con angina de pecho crónica estable tratados con ivabradina.

Ivabradina en comparación con placebo no demostró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la muerte por causa CV o IAM no fatal. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de cada uno de los componentes de la variable principal ni en ninguna de las variables secundarias preestablecidas. En el análisis de subgrupos se observó una mayor incidencia del evento muerte por causa CV o IAM no fatal en el grupo en tratamiento con ivabradina respecto del grupo control debido principalmente a un aumento en el número de IAM.

Por tanto, el beneficio de ivabradina frente a placebo en pacientes con angina de pecho crónica estable se limita exclusivamente al ámbito sintomático, siendo este de relevancia clínica dudosa. Este beneficio parece estar ampliamente condicionado por la FC basal del paciente. Se desconoce si el beneficio sintomático se mantiene en aquellos pacientes tratados con antagonistas del calcio y/o nitratos de acción prolongada, considerados como fármacos de primera y segunda línea respectivamente según las principales guías de nuestro entorno.[2-4]

Ranolazina

De acuerdo con los estudios CARISA[17] y ERICA[18] ranolazina muestra en comparación con placebo (tras un periodo de seguimiento de 12 y 6 semanas, respectivamente) una reducción en el número de episodios semanales de dolor anginoso que oscila entre 0,8[17] y 0,43.[18] Esta reducción se correspondería en términos relativos con una disminución del 17% y del 7% respecto del número de episodios que sufrían los pacientes al inicio del estudio.

La medida de dicha variable por los propios pacientes dificulta la interpretación y caracterización de este beneficio. En todo caso, la magnitud de este beneficio es escasa y en un subgrupo de pacientes restringido caracterizado por un número semanal de episodios de dolor anginoso elevado.

En el análisis de subgrupos del estudio ERICA[17] destaca la ausencia de un beneficio de ranolazina en el número de episodios semanales de dolor anginoso entre aquellos pacientes que recibían nitratos de acción prolongada y entre aquellos que no.

Por otro lado, es necesario resaltar que en contra de lo que proponen actualmente las principales guías de práctica clínica, en el estudio CARISA únicamente un 43% y un 56% de los pacientes recibían beta-bloqueantes o antagonistas del calcio respectivamente y, a dosis inferiores a las máximas toleradas. Tampoco se indicaba si los pacientes estaban en tratamiento con nitratos de acción prolongada. De igual modo, en el estudio ERICA se excluyeron aquellos pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes. Por tanto, es difícil concluir la existencia de un beneficio clínico asociado a ranolazina en aquellos pacientes adecuadamente tratados con las terapias de primera línea. En todo caso, en aquellos que no tolerasen alguna de ellas, el beneficio sería de naturaleza sintomática y de magnitud escasa o incierta, especialmente en pacientes tratados simultáneamente con nitratos de acción prolongada.

Finalmente, la extrapolación de los resultados de los estudios CARISA[17] y ERICA[18] al entorno hospitalario es limitada dada la situación de estabilidad de los pacientes incluidos en los estudios y la naturaleza de las variables evaluadas.

Seguridad

Ivabradina

Según ficha técnica, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ivabradina son cefalea, fenómenos luminosos (fosfenos), visión borrosa, bradicardia, bloqueo A-V de 1er grado y presión arterial no controlada. Se notificaron fosfenos en el 14,5% de los pacientes remitiendo durante o después del tratamiento. En un análisis agregado incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un HR=1,26 IC95% 1,15 a 1,39. El riesgo de sufrir una RAM cardiovascular por ivabradina se ve incrementado en pacientes ancianos. En pacientes mayores de 65 años la incidencia de bradicardia sintomática, asintomática, presión arterial no controlada y fibrilación auricular es 4,5; 4,2; 1,4 y 1,1 veces superior en comparación con placebo.

Ranolazina

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ranolazina son mareos, cefalea, estreñimiento, vómitos, náuseas y astenia. Entre los principales efectos adversos responsables de la discontinuación del tratamiento se encontraron mareo, nauseas y angina *pectoris*. Ranolazina puede tener un efecto arritmogénico al prolongar el intervalo QT. Se trata de un efecto adverso dosis-dependiente. A este respecto, la FDA recomienda precaución en su administración conjunta con otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT o en pacientes con prolongación congénita o adquirida del mismo.

Recomendaciones de agencias y guías clínicas

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología consideran el empleo de ivabradina, ranolazina u otros antianginosos (trimetazidina o nitratos de acción prolongada) en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio. Se trata de una recomendación clase IIa (se sugiere su empleo) basado en un nivel de evidencia B (un único ensayo clínico aleatorizado).

Las guías de la ACCF/AHA no establecen ninguna recomendación para ivabradina dado que no ha sido autorizada por la FDA en angina de pecho crónica estable. Consideran el empleo de ranolazina en combinación con beta-bloqueantes cuando el tratamiento con estos últimos no es efectivo o como alternativa a estos cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado, se asocia con efectos adversos inaceptables o es inefectivo.

La Agencia de Evaluación Británica (NICE) recomienda el empleo de nitratos de acción prolongada, ivabradina o ranolazina en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio en función de las comorbilidades, contraindicaciones y coste de cada fármaco.

La Agencia de Evaluación Francesa (HAS) caracteriza a **ranolazina** como Categoría V: no aporta beneficio clínico relevante en pacientes con mal control o con intolerancia o contraindicación a beta-bloqueantes y/o antagonistas del calcio, priorizando el empleo de nitratos de acción prolongada. Caracteriza a **ivabradina** como categoría III (beneficio clínico moderado) en pacientes con angina de pecho crónica estable con contraindicación o intolerancia a beta-bloqueantes y disfunción ventricular izquierda (FEVI <45%) asintomática que contraindique el empleo de antagonistas de calcio bradicardizantes (verapamilo o diltiazem). Este posicionamiento es previo a la difusión de los resultados del estudio SIGNIFY.

B) Aspectos relacionados con la evaluación económica

Coste del medicamento y sus alternativas

El coste actual por paciente del tratamiento con ivabradina 5mg/12h y 7,5mg/12h y de ranolazina 500 o 750mg/12h es de 916,2€, 941,8€ y 627,8€ en comparación con los 187,9€ de nitroglicerina transdérmica 10mg/24h.

Coste-eficacia incremental

No es posible alcanzar una conclusión respecto a la eficiencia de ivabradina o ranolazina en base a variables de incierta relevancia clínica como es el tiempo de tolerancia al ejercicio.

Según un modelo de Markov adaptado al contexto norteamericano, el ratio coste-utilidad de ranolazina frente a placebo en pacientes en tratamiento con amlodipino y un 45% de ellos con nitratos de acción prolongada sería de $32.682 por AVAC para el caso base.[30] El modelo empleado, basado en los resultados del estudio ERICA,[18] contempla que un 48% de los pacientes en tratamiento con ranolazina no responderán al tratamiento. En el análisis de sensibilidad determinístico, los autores concluyen que el tratamiento con ranolazina dejaría de ser coste-efectivo (umbral $50.000/AVAC) si más de un 33% de los pacientes no respondedores continuaran recibiendo el tratamiento. En el análisis de sensibilidad probabilístico para un umbral de disponibilidad a pagar de $30.000 y $20.000 por AVAC, más próximos a los aceptados en nuestro entorno, la probabilidad de que ranolazina fuese una alternativa coste-efectiva sería inferior al 50% y 20% respectivamente.

Por todo ello, no es posible asumir que ranolazina es una opción coste efectiva en comparación con el tratamiento estándar. A ello hay que sumar que la población analizada no sería representativa de la atendida en nuestro entorno dado que ninguno de ellos recibía beta-bloqueantes y únicamente un 45% recibían nitratos de acción prolongada.

Impacto presupuestario

Se estima que durante un año serán tratados con ivabradina o ranolazina en el Hospital Universitario de Vic hasta un máximo de 1.708 pacientes en el caso que estos fármacos desplazaran la prescripción de los nitratos de acción prolongada. El coste anual adicional para el hospital oscilaría entre 13.151,6 y 21.862,4 € en función del fármaco seleccionado.

Esta inversión no se acompañaría de un beneficio clínico más allá del sintomático derivado de la reducción en el número de episodios de dolor anginoso. En todo caso, no es posible establecer en base a la evidencia actual si existiría tal beneficio en pacientes adecuadamente tratados con beta-bloqueantes, antagonistas del calcio y nitratos de acción prolongada.

En resumen, no tenemos evidencia de que aporten beneficio adicional en pacientes con una terapia optimizada basada en beta-bloqueantes, antagonistas del calcio y nitratos de acción prolongada. En cuanto a su prescripción en pacientes que no tolerasen alguna de las terapias de primera línea (beta-bloqueantes o antagonistas del calcio), el beneficio sería exclusivamente sintomático, de magnitud escasa e ineficiente. A ello hay que sumar que se trataría de pacientes estables que sufren episodios de dolor precordial reproducibles en el contexto de una actividad física, lo que sería difícilmente extrapolable a pacientes hospitalizados.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguiar-Souto P, González-Juanatey JR. Angina crónica estable: fisiopatología y formas de manifestación clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2010;10(B):11-21.

2. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149:e5-23.

3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2012;60:e44-e164.

4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003.

5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 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 Guideline. Circulation. 2013;128:e240-e327.

6. Ficha técnica de ivabradina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consulta [15/09/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000598/WC500035341.pdf

7. Ficha técnica de ranolazina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Consulta [17/11/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf

8. Ficha técnica de ranolazina. U.S. Food and Drug Administration. Consulta [17/11/2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021526s004lbl.pdf

9. Corlentor: EPAR-Scientific Discusion. Consulta [15/09/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000598/WC500035338.pdf

10. Corlentor-H-C-598-II-0010: EPAR- Scientific Discussion - Variation. Consulta [15/09/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000598/WC500063748.pdf

11. Corlentor-H-C-598_II-0018: EPAR – Assessment Report – Variation. Consulta [15/09/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000598/WC500124541.pdf

12. Corlentor-H-C598-A20-1404: EPAR-Assessment Report-Article 20. Consulta [15/09/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000598/WC500182062.pdf

13. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tender M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091-9.

14. Latixa: CHMP Assessment Report. Consulta [17/11/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000805/WC500045942.pdf

15. Ranexa. Medical Review: Center for Drug Evaluation and Research Approval Package. 2006. Consulta [17/11/2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021526_s000_Ranexa_Medr.pdf

16. Ranexa. Medical Review: Center for Drug Evaluation and Research. 2008. Consulta [17/11/2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/021526Orig1s004MedR.pdf

17. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, 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.

18. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48:566-75.

19. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopcuz E, Murphy SA, Budaj A, Varshasky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary síndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007:297:1775-83.

20. Peng L, Yan L, Song A, Li L, Zeng L, Wang G. Ivabradine significantly improves cardiac function in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2013;168:3007-10.

21. Banon D, Filio KB, Budlovsky T, Franck C, Eisenberg MJ. The usefulness of ranolazine for the treatment of refractory chronic stable angina pectoris as determined from a systematic review of randomized controlled trials. Am J Cariol. 2014;113:1075-82.

22. Savarese G, Rosano G, D´Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;169:262-70.

23. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with terapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology. 2011;120:59-72.

24. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. 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.

25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline. 2011. Consulta [24/11/2015]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/resources/stable-angina-management-35109453262021

26. RANEXA (ranolazine). Synthèse d´avis de la comisión de la transparence. Haute Autorité de Santé (HAS). 2013. Consulta [24/11/2015]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/synthese_davis_ranexa_-_ct-6981.pdf

27. PROCOLARAN (ivabradine. Synthèse d´avis de la comisión de la transparence. Haute Autorité de Santé (HAS). 2007. Consulta [24/11/2015]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3467_procoralan_.pdf

28. Australian Public Assessment Report for Ivabradine. Australian Government. Department of Health. 2012. Consulta [22/09/2015]. Disponible en: https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-ivabradine

29. Hidalgo-Vega A, Ramons-Goñi JM, Villoro R. Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain. Eur J Health Econ. 2014;15:917-25.

30. Kohn CG, Parker MW, Limone BL, Coleman CI. Cost-effectiveness of ranolazine added to standard-of-care treatment in patients with chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol. 2014;113:1306-11.

Anexos

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Tabla 16. **Estudio SIGNIFY**[13]

Referencia: Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tender M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091-9

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane).

Ítem	Descripción	Apoyo para la valoración,	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	• All the patients whose eligibility and clinical stability were confirmed and who had complied with taking the study drug during the run-in phase were randomly assigned by means of an interactive voice-response or Web-response system to receive ivabradine at a dose of 7.5 mg twice daily or matching placebo.	No se explicita el método empleado para la generación de la secuencia de aleatorización. Si es cierto que los grupos generados fueron comparables en cuanto a sus características basales.	**Bajo riesgo**
Ocultación de la asignación	• All the patients whose eligibility and clinical stability were confirmed and who had complied with taking the study drug during the run-in phase were randomly assigned by means of an interactive voice-response or Web-response system to receive ivabradine at a dose of 7.5 mg twice daily or matching placebo.	No se explicita el método empleado para la aleatorización de los pacientes y, si lo hubiera, el procedimiento de ocultación de la asignación. Dada la capacidad de ivabradina de disminuir la FC podría dificultar la ocultación efectiva de la asignación a los investigadores.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	• Patients and investigators were unaware of the treatment assignments.	No se explicita el método empleado para el cegamiento.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	• We conducted this randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, event-driven study at 1139 centers in 51 countries. • All outcomes were adjudicated by an independent end-point validation committee.	No se explicita si fue necesario romper el cegamiento durante el transcurso del estudio.	**Bajo riesgo**
Cegamiento de los evaluadores del resultado	• The trial was overseen by an independent data monitoring committee. The executive committee had full access to the data and takes full responsibility for the accuracy and completeness of the data and analyses reported.	No se indica si existió cegamiento en la adjudicación de los eventos por el comité independiente. Esto tendría una importancia moderada dada la naturaleza final de las principales variables analizadas.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos		El número total de pérdidas fue mínimo (4 pacientes)	**Bajo riesgo**
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	• The efficacy analysis was based on the intention to-treat principle.	Análisis por intención de tratar (eficacia) o por ITT modificado (seguridad).	**Bajo riesgo**

Tabla 17. **Estudio CARISA[17]**

Referencia: Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, 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.

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane).

Ítem	Descripción	Apoyo para la valoración,	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	• Quintiles (UK) Limited (Bracknell, England) generated separate randomization schedules using a random number generator in SAS version 6.12 (SAS Institute, Cary, NC). Randomization was stratified by the 3 background antianginal therapies (atenolol, amlodipin, and diltiazem) using a block size of 6.		**Bajo riesgo**
Ocultación de la asignación	• The schedules were sent to Brecon Pharmaceuticals Ltd (Hay-on-Wye, England), for drug packaging and preparation of the code break envelopes. A second paper copy and disk-based electronic backup were filed securely in a sealed envelope to the clinical units for each patient randomized in the study.	No se explicita cual fue el método seleccionado para llevar a cabo la aleatorización y asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	• Brecon provided the sealed medication assignment envelope to the clinical units for each patient randomized in the study. Depending on expected enrollment, each site received study medication in either single or multiple sets of mini blocks. The medication assignment was provided to the principal investigator in a sealed envelope to be used only if knowledge of the therapeutic assignment was required to treat a medical emergency.	No se explicita si fue necesario romper el cegamiento del personal para algún paciente. El diferente perfil de efectos adversos de ranolazina respecto del placebo podría afectar al cegamiento efectivo de los participantes.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	• A core ECG laboratory blinded to treatment assignment interpreted all rest and exercise ECGs. All exercise ECGs were analyzed using customized software as previously described.	No se especifica si la evaluación de la variable principal fue realizada también por un comité independiente. La evaluación de las variables consumo semanal de nitroglicerina e incidencia semanal de episodios anginosos fue realizada por los propios pacientes.	**Alto riesgo**
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	• We found that the study would have failed to demonstrate efficacy if the 11 patients with the missing data in the placebo group had an increase from baseline in exercise duration of 91,7 seconds while the 21 patients taking ranolazina with missing data had a decrease from baseline of 40 seconds or more, which is unlikely.	El número total de pérdidas por recopilación incompleta de resultados fue de 32 pacientes correspondiente a un 3% de la muestra. La inclusión en el análisis de eficacia de estos pacientes reportaría resultados inconsistentes para la variable principal.	**Alto riesgo**
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	• The primary efficacy parameter was the change from baseline in exercise treadmill time at trough, analyzed using an analysis of variance model with terms for treatment, pooled site, background therapy, and baseline exercise treadmill time, using the last observation carried forward after randomization on an intent-to-treat basis.	Análisis por intención de tratar (eficacia) o por ITT modificado (seguridad). Se excluyen 32 pacientes del análisis de eficacia por datos incompletos. Su inclusión en el análisis de sensibilidad proporciona resultados inconsistentes para la variable principal.	**Alto riesgo**

Tabla 18. **Estudio ERICA**[18]

Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48:566-75.

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane).

Ítem	Descripción	Apoyo para la valoración,	Evaluación del riesgo de sesgo
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización		No se explicita cual fue el método empleado para general la secuencia de aleatorización.	**Riesgo poco claro**
Ocultación de la asignación	• Following qualification, patients were randomized to receive either ranolazine or placebo in a 1:1 ratio. Randomization was centralized and not stratified by center.	No se explicita cual fue el método seleccionado para llevar a cabo la aleatorización y asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	• Extended-release ranolazine was supplied as 500 mg tablets and was administered double-blind initially at 500 mg twice a day during the 1-week run-in phase, and then at 1.000 mg twice a day for the full-dose treatment phase.	No se explicita si fue necesario romper el cegamiento del personal para algún paciente. El diferente perfil de efectos adversos de ranolazina respecto del placebo podría afectar al cegamiento efectivo de los participantes.	**Riesgo poco claro**
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	• Efficacy data were analyzed using the full analysis set, which included all patients who received at least 1 dose of study medication during the 6-week treatment phase and had any angina diary data during this period.	La evaluación de las variables de eficacia fue realizada por los propios pacientes pudiendo estar ligada a una marcada subjetividad.	**Alto riesgo**
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	• Among the 564 who began treatment on ranolazine or placebo in the initial phase of the study (1 week on double-blind 500 mg ranolazine or placebo), 3 placebo patients were excluded from the full analysis set because they did not receive any dose in the 6-week double-blind treatment phase and also had no diary data during this phase; 4 ranolazine patients were similarly excluded from the full analysis set, none of the 4 having any diary data in the 6-week double-blind treatment phase and 1 of the 4 also not having received a dose during this phase.		**Bajo riesgo**
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	• Efficacy data were analyzed using the full analysis set, which included all patients who received at least 1 dose of study medication during the 6-week treatment phase and had any angina diary data during this period.	Análisis por intención de tratar modificado (eficacia y seguridad).	**Bajo riesgo**

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Tabla 19. **Estudio SIGNIFY[13]**

Referencia: Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tender M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091-9

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?	NO	Las principales guías de nuestro entorno[2-4] consideran los beta-bloqueantes y los antagonistas del calcio como terapias de primera línea. El 83% de los pacientes recibían los primeros mientras que únicamente un 27% recibían antagonistas del calcio dihidropiridínicos y un 4% verapamilo o diltiazem. El 40% de los pacientes recibían nitratos. La inclusión del estudio de aquellos pacientes con función sistólica preservada y con FC>70lpm habría permitido incluir un comparador activo, especialmente verapamilo o diltiazem.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Ivabradina no demuestra un beneficio estadísticamente significativo en ninguna de las variables relevantes incluidas en el estudio.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI/NO	Aunque incluye en la variable principal combinada dos variables de relevancia asimétrica (muerte por causa CV vs IAM no fatal), posteriormente reporta ambas variables por separado así como una variable final no sujeta a subjetividad como es muerte por cualquier causa.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI/NO	Se excluyen aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca clase II de la NYHA. Estos pacientes si fueron incluidos anteriormente en el estudio BEAUTIFUL[16] en el que ivabradina únicamente demostró beneficio en términos de reducción del número de hospitalizaciones por IAM, angina inestable o revascularización coronaria en pacientes con ≥70lpm. En este estudio ivabradina no demostró ningún beneficio en términos de mortalidad global o específica o en el número de hospitalizaciones en la población total así como ningún beneficio en mortalidad global o específica en aquellos pacientes con <70lpm.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI/NO	En la actualidad y de acuerdo con las principales guías de práctica clínica, un porcentaje importante de los pacientes en tratamiento con ivabradina reciben concomitantemente antagonistas del calcio así como nitratos de acción prolongada. Estos pacientes tuvieron una representación modesta en el estudio (27% y 40% respectivamente). Por otro lado, la dosis media de ivabradina recibida a lo largo del estudio fue de 8,2mg, dosis superior a las habitualmente empleadas en este tipo de pacientes.

Tabla 20. **Estudio CARISA[17]**

Referencia: Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, 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.

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?	NO	Las principales guías de nuestro entorno[2-4] consideran los beta-bloqueantes y los antagonistas del calcio como terapias de primera línea. En pacientes que no responden adecuadamente o no toleran estos tratamientos disponemos de varias alternativas, destacando entre las posibles los nitratos de acción prolongada.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Ranolazina demuestra un beneficio en la variable principal de relevancia clínica incierta. El beneficio en términos de la reducción del número semanal de episodios anginosos podría haber tenido una mayor relevancia clínica, sin embargo, su magnitud es modesta y su valoración por el propio paciente dificulta la confianza en su medida.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	Habría que haber incluido variables finales orientadas al paciente y de relevancia clara como son mortalidad, episodios isquémicos recurrentes que requieran hospitalizaciones, procedimientos coronarios, calidad de vida, etc. En el ensayo MERLIN CVT 3036[20] que incluyó 6.541 pacientes que habían sufrido un SCASEST ranolazina no demostró en comparación con placebo beneficio en la mortalidad de origen cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, infartos o isquemias severas recurrentes.

¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	La variable principal de eficacia fue la tolerancia al ejercicio. Sin embargo únicamente se incluyeron aquellos pacientes que sufrían una dolor anginoso limitante al ejercicio y una isquemia ECG tras 3-9 minutos de ejercicio físico, excluyéndose por tanto los pacientes con peor estado funcional. Asimismo, se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardiaca clase ≥2 de la NYHA.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Según las principales guías de práctica clínica, ranolazina debe emplearse en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio mientras que en este estudio únicamente un 43% y un 56% recibían uno u otro, respectivamente y, a dosis inferiores a las máximas toleradas. No se indica si los pacientes estaban en tratamiento con nitratos de acción prolongada. Únicamente se incluyeron pacientes con un buen estado funcional.

Tabla 21. **Estudio ERICA[18]**

Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48:566-75.

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador?	NO	Las principales guías de nuestro entorno[2-4] consideran los beta-bloqueantes y los antagonistas del calcio como terapias de primera línea. En pacientes que no responden adecuadamente o no toleran estos tratamientos disponemos de varias alternativas, destacando entre las posibles los nitratos de acción prolongada.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Ranolazina demuestra una eficacia modesta en base a dos variables de relevancia clínica dudosa. Por otro lado, en el análisis de subgrupos esta eficacia se disipa cuando se comparan aquellos pacientes tratados o no con nitratos de acción prolongada.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	Ranolazina demuestra su eficacia en comparación con placebo en base a una diferencia modesta en dos variables de validez interna dudosa por su importante componente subjetivo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	De acuerdo con las principales guías de nuestro entorno, se deberían haber incluido pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Según las principales guías de práctica clínica, ranolazina debe emplearse en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia con beta-bloqueantes y antagonistas del calcio mientras que en este estudio únicamente un 44% recibían nitratos de acción prolongada y, a dosis reducidas (dosis media de isosorbida Mononitrato de 44,5 mg).