Regione Emilia-Romagna
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n. 95 relativo a:

IVABRADINA

Febbraio 2010
Aggiornamento Ottobre 2011
Aggiornamento Dicembre 2013

IVABRADINA

Indicazioni registrate*:*
Trattamento sintomatico dell'**angina pectoris cronica** stabile negli adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale:
- in pazienti che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti
- o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante e la cui frequenza cardiaca sia > 60 bpm

Trattamento **dell'insufficienza cardiaca cronica** in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca sia ≥ 75 bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata.

ATC C01EB17

Classe di rimborsabilità e Regime di fornitura: A, RR, PHT

Procedura di registrazione: centralizzata EMA

Prezzo (ex-factory) *(fonte GU* n. 245 del 18 ottobre 2013**):** 56 compresse rivestite da 5 mg o da 7,5 mg: 45,00 €

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento farmacologico dell'angina pectoris stabile prevede l'uso di beta bloccanti, nitroderivati, calcio antagonisti da soli o associati in rapporto alle condizioni cliniche del singolo paziente.

Il trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca cronica prevede l'uso di beta bloccanti, ACE inibitori o sartani, diuretici antialdosteronici.

Meccanismo d'azione

Ivabradina è in grado di ridurre la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva della corrente pacemaker specifica If che controlla la depolarizzazione spontanea del nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare.[1]

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Angina pectoris cronica

Uno studio di *dose-finding* della durata di 2 settimane, in doppio cieco, controllato vs placebo, realizzato su 360 pazienti, ha dimostrato un effetto dose-dipendente dell'ivabradina sui parametri di tolleranza allo sforzo alle dosi impiegate di 2,5, 5 e 10 mg due volte al giorno[2].

Studi a breve termine

L'efficacia a breve termine dell'ivabradina è stata valutata in quattro RCT, in doppio cieco, in pazienti adulti con una storia di angina cronica stabile da almeno 3 mesi, senza angina a riposo. Negli studi, la misura di esito principale consisteva nella variazione della durata dell'esercizio, misurata in secondi, al treadmill test o al cicloergometro. Esiti secondari erano rappresentati dal tempo di comparsa di angina e di angina limitante e dal tempo di comparsa all'ECG di un sottoslivellamento del tratto ST di almeno 1 mm durante il test ergometrico.
Nel primo studio (ipotesi di non inferiorità con margine di non inferiorità di -35 secondi), 939 pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti schemi di trattamento:

- Ivabradina 5 mg BID per 4 settimane, poi 7,5 mg BID per 12 settimane (n=300);
- Ivabradina 5 mg BID per 4 settimane, poi 10 mg BID per 12 settimane (n=298);
- Atenololo 50 mg una volta al giorno per 4 settimane, poi 100 mg una volta al giorno per 12 settimane (n=286).[3]

Al termine dello studio, la durata dell'esercizio fisico è aumentata rispettivamente di 87 e 92 secondi nel gruppo ivabradina (7,5 e 10 mg per 2/die) e 79 secondi nel gruppo atenololo 100 mg rispetto alla durata registrata al basale (di 595 e 578 secondi). Il margine di "non inferiorità", di -35 secondi di differenza, veniva soddisfatto. Entrambi i dosaggi di ivabradina (7,5 mg o 10 mg BID) è risultata, inoltre, non inferiore all'atenololo per quanto riguarda: tempo di comparsa di angina e di angina limitante e tempo di comparsa all'ECG di un sottoslivellamento del tratto ST di almeno 1 mm durante il test ergometrico (esiti secondari). Il numero di attacchi anginosi si è ridotto di 2/3 con entrambi i farmaci.

Il secondo studio (ipotesi di non inferiorità con margine di non inferiorità di -30 secondi), condotto su 1.195 pazienti, ha confrontato ivabradina 7,5 mg (n = 400) e 10 mg (n = 391) due volte al giorno con amlodipina 10 mg (n = 404) una volta al giorno. [4] Dopo 3 mesi di trattamento, la durata totale dell'esercizio è aumentata, rispettivamente, di 28 e 22 secondi nel gruppo ivabradina (7,5 e 10 mg per 2/die) e di 31 secondi nel gruppo amlodipina. L'ivabradina si è dimostrata statisticamente "non inferiore" all'amlodipina. Non inferiore all'amlodipina è risultata anche negli esiti secondari sopra elencati e comuni ai due studi.

Nel terzo studio, della durata di 3 mesi, condotto su 728 pazienti, l'aggiunta di ivabradina (5 o 7,5 mg 2 volte al giorno) ad una terapia di base con amlodipina (10 mg/die) non si è dimostrata superiore all'aggiunta di placebo nel miglioramento della durata dell'esercizio fisico[5].

Lo studio ASSOCIATE[6] (randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo) ha testato, in pazienti con angina stabile da sforzo, documentata coronaropatia, ritmo sinusale e FC ≥ 60 bpm, l'aggiunta alla terapia con atenololo 50 mg di ivabradina 5 mg poi incrementata dopo 2 mesi a 7,5 mg X 2/die. Sono stati randomizzati 889 pazienti con età maggiore di 18 anni ed inferiore a 76 anni con storia clinica di angina da sforzo da almeno 3 mesi e documentata coronaropatia. L'end point primario dello studio era di valutare l'effetto anti-ischemico ed antianginoso dell'ivabradina rispetto al placebo mediante la modifica della durata di esercizio misurata attraverso l'esecuzione di test ergometrico al tempo 0 ed al 4° mese di terapia. Gli end point secondari erano rappresentati dalla variazione di altri criteri del test ergometrico, della frequenza cardiaca, del doppio prodotto a riposo ed al picco dell'esercizio. Anche il cambiamento della frequenza degli attacchi anginosi e del consumo di nitroderivati sublinguali era valutato come end point secondario. Durante il periodo di studio non potevano essere somministrati calcio antagonisti od altri farmaci antianginosi (nitroderivati a lunga durata d'azione, altri beta bloccanti, trimetazidina, molsidomina).

La durata di esercizio al 4° mese (criterio primario di valutazione di efficacia) è stata prolungata di 24,3±65,3 secondi nel gruppo ivabradina rispetto a 7,7±63,8 secondi nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Nel gruppo ivabradina vi era un miglioramento statisticamente significativo (esiti secondari) anche di tutti gli altri criteri del test ergometrico al 4° mese. Il miglioramento dei parametri del test ergometrico erano significativamente migliorati già a 2 mesi (dopo terapia con 5 mg x 2), ma lo erano ulteriormente a 4 mesi (dopo terapia con 7,5 mg x 2). L'incremento della dose di ivabradina a 7,5 mg x 2 al 2° mese è stata possibile nel 90% dei soggetti.

L'ivabradina è stata ben tollerata nello studio: il farmaco è stato sospeso nel 2,9% del gruppo ivabradina rispetto allo 0,9% del gruppo placebo.

Studi a lungo termine

L'efficacia a lungo termine della ivabradina è stata valutata come misura di esito secondaria in due studi randomizzati, in doppio cieco, della durata di 1 anno.[5]

Il primo ha confrontato ivabradina (10 mg x 2/die) con atenololo (100mg/die) in 318 pazienti e non ha rilevato differenze tra i due farmaci nella frequenza degli attacchi di angina e nell'uso di nitroderivati al bisogno. Nel secondo (n=386), non sono emerse differenze tra due diverse dosi di ivabradina (5 mg 2 volte al giorno e 7,5 mg 2 volte al giorno) negli stessi parametri.

Cardiopatia ischemica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra

Lo studio BEAUTIFUL[7] (randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo) ha valutato l'efficacia dell'aggiunta dell'ivabradina (al dosaggio da 5 mg a 7,5 mg due volte al giorno) ad una terapia standard appropriata in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra. L'esito primario dello studio era composito [morte cardiovascolare + ricovero per infarto acuto del miocardio (IMA) + ricovero per nuova comparsa o peggioramento di scompenso cardiaco]. Esiti secondari erano:

1) mortalità per tutte le cause;
2) morte cardiaca;
3) morte cardiovascolare o ricovero per comparsa o peggioramento di scompenso cardiaco;
4) ricovero per IMA fatale e non fatale o per angina instabile;
5) rivascolarizzazione coronarica;
6) morte cardiovascolare;
7) ricovero per scompenso;
8) ricovero per IMA.

Sono stati arruolati 10.917 pazienti, randomizzati ad ivabradina o placebo. L'ivabradina veniva somministrata al dosaggio di 5 mg x 2 e dopo 2 settimane il dosaggio era incrementato a 7,5 mg x 2 se la frequenza cardiaca a riposo (FC) era ≥ 60 bpm. Il dosaggio era ridotto da 7,5 mg x2 a 5 mg x 2 volte al giorno (BID) se la FC a riposo era < 50 bpm o se il paziente presentava segni e sintomi correlati con la bradicardia. L'ivabradina 5 mg x2 veniva sospesa se la FC era < 50 bpm o se erano presenti segni e sintomi legati alla bradicardia. I farmaci assunti dai pazienti erano ASA o antiaggregante (94%), beta bloccante (87%), statina (74%), ACE inibitore/ARB (90%), nitrati (43%), diuretici (59%), antialdosteronici (27%) senza differenze tra i due gruppi. I pazienti dovevano essere in ritmo sinusale con una FC ≥ 60 bpm, con documentazione di coronaropatia, frazione di eiezione (FE) < 40%, diametro telediastolico del ventricolo sinistro (Vsx) > 56 mm all'ecocardiogramma. L'angina ed i sintomi di scompenso cardiaco dovevano essere stabili da almeno 3 mesi.

Era prepianificata l'analisi dei risultati nel sottogruppo di pazienti che presentavano alla randomizzazione una FC ≥ 70 bpm. Tale gruppo era costituito da 5.392 pazienti (2.699 randomizzati a ivabradina, 2.693 a placebo).

La durata media del follow up è stata di 19 mesi (16-24), la massima di 35 mesi.

Non vi è stata differenza tra i due gruppi (ivabradina e placebo) circa l'esito primario (15,4% vs 15,3%; HR 1,00 95%CI 0,91-1,1) così come per gli esiti secondari (vedi tabella delle evidenze in Allegato).

Si è osservata una riduzione statisticamente significativa della FC media di 7,2 bpm a favore del gruppo ivabradina. Nel sottogruppo prespecificato con FC ≥ 70 bpm è risultata statisticamente significativa la differenza a favore di ivabradina rispetto al placebo riguardo a:

1) ricoveri per IMA,
2) ricoveri per IMA o angina instabile, procedure di rivascolarizzazione miocardica.

Anche in questo sottogruppo non sono stati raggiunti l'esito primario, né gli end point secondari di mortalità e di ricovero per scompenso (vedi tabella delle evidenze in Allegato).

Hanno interrotto il trattamento il 28% dei pazienti nel gruppo ivabradina ed il 16% nel gruppo placebo. La sospensione era determinata da bradicardia nel 13% dei pazienti con ivabradina e nel 2% con placebo.

Nel sottogruppo di pazienti con FC ≥ 70 bpm, ha interrotto il trattamento il 23% dei pazienti con ivabradina e il 16% con placebo; la bradicardia è stata la causa della sospensione nel 6% dei pazienti del gruppo ivabradina rispetto all'1% del gruppo placebo.

Sulla base dei risultati dello studio gli autori hanno concluso che "*l'ivabradina può essere somministrata in modo sicuro ai pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra e che può essere associata ai beta bloccanti. Nei pazienti con FC ≥ 70 bpm l'ivabradina migliora gli outcomes "coronarici*".

Lo studio è da ritenersi negativo per quanto attiene il mancato raggiungimento dell'end point composito primario. Nel gruppo prespecificato con FC ≥ 70 bpm, il raggiungimento di end point "coronarici" in assenza di raggiungimento dell'end point primario lascia qualche perplessità e gli autori stessi dichiarano che tale osservazione merita verifica con studi prospettici.

Un'analisi post hoc eseguita sui pazienti arruolati nello studio BEAUTIFUL[8] che avevano angina limitante (1.507, il 13,8% del totale, 734 nel gruppo ivabradina e 773 nel gruppo placebo) ha valutato gli effetti del farmaco in termini di outcomes "coronarici". Di questi, 712 avevano una FC ≥ 70 bpm. La durata media del follow up è stata di 18 mesi.
La differenza nella frequenza dell'esito primario combinato (morte cardiovascolare + ricovero per scompenso + IMA) tra i gruppi ivabradina e placebo era ai limiti della significatività statistica: 12% di eventi nel gruppo ivabradina vs 15,5% nel gruppo placebo; HR 0,76 [95% CI 0,58-1,00, p = 0,05]. Vi è stata però una riduzione significativa dei ricoveri per IMA.
Anche nel sottogruppo dei pazienti con angina limitante ed una FC ≥ 70 bpm la differenza tra ivabradina e placebo nella frequenza dell'esito primario combinato non ha raggiunto la significatività statistica; anche in questo sottogruppo vi è stata una riduzione statisticamente significativa dei ricoveri per IMA (fatale e non fatale). E' stata, inoltre, ridotta in modo statisticamente significativo la necessità di rivascolarizzazione coronarica (vedi tabella delle evidenze in allegato).
In entrambi i sottogruppi vi era una significativa riduzione dei ricoveri per IMA fatali e non fatali.
Va osservato che si tratta di risultati su esiti secondari e con i limiti delle analisi post hoc, in assenza di raggiungimento dell'end point primario.
Alla luce dei risultati sopra esposti si può affermare che i pazienti con disfunzione ventricolare sx (EF < 40%), senza sintomi di angina e con FC < 70 bpm non mostrano alcun vantaggio dal trattamento con ivabradina.
In pazienti con angina, EF < 40% e FC ≥ 70 bpm la terapia con ivabradina sembra ridurre sia i ricoveri per IMA fatale e non fatale sia la necessità di rivascolarizzazione.

Insufficienza cardiaca cronica da disfunzione ventricolare sinistra

Lo studio SHIFT[9] (randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo) ha valutato l'effetto dell'ivabradina somministrata fino al dosaggio tollerato (max 7,5 mg x 2 volte/die) in aggiunta alla terapia standard, in pazienti con scompenso cardiaco cronico, EF ≤ 35%, con una frequenza cardiaca ≥70 bpm.
L'esito primario era il composito di morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco. Il principale esito secondario era il composito di morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso in pazienti che erano in terapia al momento della randomizzazione con un dosaggio di beta bloccante pari ad almeno il 50% del dosaggio giornaliero target. Tra gli esiti secondari sono stati inoltre, valutati: mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, ricovero per peggioramento dello scompenso, ricovero per tutte le cause, mortalità per scompenso cardiaco, ed il composito di morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso + ricovero per IMA non fatale.
Sono stati randomizzati 6.558 pazienti (età media 60,5 anni, 49% in classe NYHA II, 68% eziologia ischemica, solo 1/3 dei pazienti con età ≥ 65 anni). La terapia standard non differiva nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo. In particolare era rappresentata da: un beta bloccante (89% dei pazienti con ivabradina e 90% con placebo), un ACE inibitore (79% vs 78% dei pazienti), un sartano (ARB) (14% vs 14%), diuretici diversi dagli antialdosteronici (84% vs 83%), diuretici antialdosteronici (61% vs 59%), digitalici (22% dei pazienti in entrambi i bracci). Per quanto attiene la terapia con beta-bloccanti, solo il 56% dei pazienti in entrambi i gruppi stava assumendo almeno il 50% della dose target e solo il 26% era in terapia al dosaggio target.
Il follow up medio è stato di 22,9 mesi.
La frequenza cardiaca media era 79,9 (± 9,6) bpm e la FE media era 29% ± 5,1%.
Nei pazienti trattati con ivabradina la riduzione della frequenza cardiaca rispetto al braccio placebo alla fine dello studio era di 8,1 bpm (95% CI 7,5-8,7).
L'esito primario si è verificato nel 24% dei pazienti del gruppo ivabradina e nel 29% del gruppo placebo (HR 0,82, 95% CI 0,75-0,90). Tale risultato era guidato dall'evento ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso (16% dei pazienti trattati con ivabradina vs 21% con placebo; HR 0,74, 95% CI 0,66-0,83), mentre la mortalità cardiovascolare non era significativamente modificata (14% dei pazienti con ivabradina vs 15% con placebo; HR 0,91, 95%

CI 0,80-1,03). La mortalità per scompenso cardiaco era significativamente ridotta nel gruppo ivabradina (3% dei pazienti con ivabradina vs 5% con placebo; HR 0,74, 95% CI 0,58-0,94).
Nel sottogruppo di pazienti che stavano assumendo almeno il 50% del dosaggio target di beta bloccante la frequenza dell'esito composito di morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso (principale esito secondario) non è risultata significativamente diversa tra ivabradina e placebo (HR 0,90, 95% CI 0,77-1,04); anche la differenza nella mortalità non era statisticamente significativa, mentre era ridotta nel gruppo ivabradina la necessità di ricovero per scompenso (HR 0,81, 95% CI 0,67-0,97).
Il 21% dei pazienti nel gruppo ivabradina e il 19% nel gruppo placebo hanno interrotto il trattamento (HR 1,14, 95% CI 1,02-1,27); tuttavia gli eventi avversi gravi sono stati segnalati con maggior frequenza nel gruppo placebo rispetto al gruppo ivabradina.
Gli autori concludono che "*la riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina migliora gli outcomes nei pazienti con scompenso cardiaco*".
La principale critica che si può muovere allo studio è la ridotta percentuale di pazienti in terapia a target con il beta bloccante (26%). Le ragioni riportate dagli sperimentatori per il mancato incremento del dosaggio del beta bloccante erano rappresentate dall'ipotensione (44%), dall'affaticamento (32%), dalla dispnea (14%) e dalla bradicardia (6%), mentre la mancata prescrizione era giustificata principalmente dalla presenza di BPCO (37% e 32%, rispettivamente, nei due gruppi) ed ipotensione (17% e 20% nei due gruppi). Il mancato raggiungimento dell'end point primario e degli esiti di mortalità nel sottogruppo prespecificato che assumeva al momento della randomizzazione almeno il 50% del dosaggio target di beta bloccante raccomandato dalle LG ridimensiona i risultati raggiunti con l'ivabradina nell'ambito dell'intera popolazione, anche alla luce dell'età dei pazienti non elevata.

Le linee guida dell'ESC su diagnosi e trattamento della insufficienza cardiaca acuta e cronica (2012),[10] alla luce dei risultati dello studio SHIFT, affermano che:

- l'ivabradina dovrebbe essere considerata per ridurre il rischio di re-ospedalizzazioni in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica in ritmo sinusale con FE ≤35%, frequenza cardiaca ≥ 70 bpm e sintomi persistenti (classe NYHA II-IV) nonostante il trattamento con beta bloccante al dosaggio target (o comunque al max dosaggio tollerato), ACE inibitore (o sartano) e un diuretico antialdosteronico (classe IIa, livello di evidenza B)
- l'ivabradina può essere considerata per ridurre il rischio di re-ospedalizzazioni in pazienti in ritmo sinusale con FE ≤35% e frequenza cardiaca ≥ 70 bpm che presentano controindicazioni ai beta bloccanti o che non li tollerano. I pazienti dovrebbero ricevere anche un ACE inibitore (o sartano) ed un antialdosteronico (classe IIb, livello di evidenza C)

Deve essere, tuttavia, ribadito che:[11]

1) non vi è alcuna evidenza scientifica che ivabradina costituisca una strategia alternativa ai betabloccanti quando tollerati;
2) non vi è evidenza convincente sulla capacità dell'ivabradina di influenzare endpoint hard quale la mortalità totale o la mortalità totale associata alle ospedalizzazioni in pazienti adeguatamente bradicardizzati;
3) non sono noti i profili di tollerabilità, sicurezza ed efficacia quando la strategia è di associazione di ivabradina in un paziente "realmente" betabloccato
4) vi sono evidenti limiti di trasferibilità del trial SHIFT in popolazioni di pazienti anziani e con insufficienza renale.

Sicurezza

Effetti cardiaci. Negli studi di confronto diretto, l'incidenza di eventi coronarici gravi è stata più alta con ivabradina rispetto ad atenololo (3,8% vs. 1,5%) e più bassa con ivabradina rispetto ad amlodipina (1,8% vs. 2,5%).[5] Le aritmie gravi sono state più frequenti con ivabradina che con atenololo (1,3% vs. 0,7%) e amlodipina (0,6% vs. 0,2%). La bradicardia sinusale ha avuto una incidenza simile con ivabradina e atenololo (5,7% vs. 5,1%), ma è risultata più frequente nei pazienti trattati con ivabradina rispetto a quelli trattati con amlodipina (8,5% vs. 1,7%).[5] La

scheda tecnica afferma che l'ivabradina non deve essere somministrata nei pazienti con bradicardia a riposo (<60 battiti al minuto), con malattia del seno, in pazienti portatori di pacemakers, "con blocco AV di 3° grado" e insufficienza cardiaca grave (NYHA III-IV).[1]

Disturbi visivi. Il 17% dei pazienti trattati con ivabradina ha lamentato la comparsa di disturbi visivi (vs. 3-7% dei gruppi trattati coi farmaci di confronto). Nel 14,5% dei casi si è trattato di fenomeni luminosi (fosfeni), descritti come una aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo.[5] I fosfeni si sono manifestati generalmente entro i primi 2 mesi di terapia e nella maggioranza dei casi (76%) si sono risolti durante il trattamento.

Meno dell'1% dei pazienti ha dovuto sospendere il farmaco per questo effetto indesiderato. In animali trattati con ivabradina sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, da attribuire alla interazione del farmaco con la corrente Ih attivata per iperpolarizzazione, presente nella retina, omologa con la corrente pacemaker cardiaca If.

Uno studio specifico condotto su volontari sani, in doppio cieco, verso placebo, non ha rilevato una influenza negativa dell'ivabradina sulla capacità di guida, ma è difficile estrapolare alle condizioni di guida reale in pazienti più anziani un risultato sperimentale ottenuto con l'aiuto di un simulatore in soggetti giovani in buona salute.[5]

Ad oggi non vi è evidenza di un effetto tossico sulla retina, ma non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica a lungo termine; i dati sono limitati a trattamenti non superiori ad un anno. EMA ha richiesto alla ditta produttrice studi post-marketing sulla funzione visiva.[5]

Costo della terapia

Il costo, calcolato sul prezzo ex-factory, di un mese di terapia alla posologia di 5 mg o 7,5 mg BID è di 48 € circa.

CONCLUSIONI

Nei pazienti con **angina pectoris cronica stabile,** sulla scorta dei dati disponibili, ivabradina si è dimostrata non inferiore rispetto ad atenololo e amlodipina. L'aggiunta di ivabradina ad amlodipina non migliora la capacità di esercizio rispetto al placebo. Il miglioramento della capacità di esercizio ottenuto con l'associazione tra ivabradina ed un beta bloccante, pur essendo risultato statisticamente significativo è di trascurabile impatto clinico.

Pertanto la CRF ritiene che, sulla base dei dati disponibili ad oggi, nel trattamento di seconda linea dei pazienti con angina pectoris cronica stabile, i calcio antagonisti diidropiridinici (amlodipina) e non (verapamil e diltiazem) rimangano l'alternativa di prima scelta ai beta-bloccanti.

Alla luce dei dati della letteratura e delle raccomandazioni delle linee guida l'utilizzo di ivabradina nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile, può essere considerato di 4° linea:

1° Linea	beta bloccante
2° Linea	se beta bloccante non tollerato: monoterapia con calcio antagonista
3° Linea	se beta bloccante in monoterapia non è efficace: associare calcio antagonista diidropiridinico
4° Linea	se beta bloccante e/o calcio antagonista non sono efficaci/tollerati: associare nitrati long acting o ivabradina o ranolazina in relazione a pressione arteriosa, frequenza cardiaca e tollerabilità.

Per quanto riguarda l'indicazione nei pazienti con **scompenso cardiaco cronico** da disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE ≤ 35%) in classe NYHA da II a IV, sulla base delle evidenze attualmente disponibili l'utilità di impiego dell'ivabradina appare circoscrivibile ai pazienti in ritmo sinusale che siano già in terapia con un ACE inibitore (o sartano) ed un diuretico antialdosteronico e che presentano le seguenti caratteristiche:

1) intolleranza ai betabloccanti e frequenza cardiaca >70 battiti/min;
2) intolleranza ai betabloccanti, prevalentemente per ipotensione, e che non abbiano ancora raggiunto una bradicardizzazione efficace;
3) tachicardia malgrado l'uso di betabloccanti a dosaggi congrui.

Pertanto la CRF ritiene di confermare l'inserimento in PTR di ivabradina per il trattamento della angina pectoris cronica stabile e di inserire l'indicazione nel trattamento di pazienti con scompenso cardiaco cronico con le limitazioni sopra riportate.

Infine la Commissione accoglie le modifiche introdotte da AIFA circa la prescrivibilità dei medicinali a base di ivabradina, con superamento del Piano Terapeutico Regionale e dei Centri prescrittori, riservandone tuttavia la prescrizione a specialisti aziendali di ambito cardiologico e ponendo la dispensazione del farmaco in esclusiva erogazione diretta. La decisione assunta verrà rivalutata tra 12 mesi alla luce del monitoraggio dei consumi del farmaco. La CRF al fine di verificare e monitorare gli elementi di appropriatezza definiti nel Doc. PTR n.95, propone un fac-simile di "Modulo di richiesta dell'ivabradina" (Allegato Doc. PTR 95), da adattare a livello locale in funzione delle necessità.

BIBLIOGRAFIA

1. Procorolan®, Corlentor® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Borer JS et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina. *Circulation* 2003 ; *107* :817-23.
3. Tardif JC et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; *26*:2529-36.
4. Ruzyllo W et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; *67*:393-405.
5. EMEA. Committee for Human medicinal Products. European Public Assesment Report (EPAR). Corlentor. Scientific Discussion. www.emea.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/corlentor/htlm.
6. Tardif, J. C., Ponikowski, P. & Kahan, T. Efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* **30**, 540–548 (2009).
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807-16.
8. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. European Heart Journal 2009; 30:2337–45.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-85.
10. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104
11. Rapezzi C, Sinagra G, G Ital Cardiol 2011;12(1):10-15.

ALLEGATO DOC. PTR N.95

Logo Azienda Sanitaria

Modulo Richiesta Ivabradina

U.O./Ambulatorio_____ Nome e cognome prescrittore_____

Paziente (nome e cognome) _____ Data nascita _____

Codice Fiscale _____ AUSL di residenza _____

La prescrizione di ivabradina nel trattamento sintomatico dell'ANGINA PECTORIS CRONICA STABILE in pazienti con normale ritmo sinusale è a carico del SSR nelle seguenti condizioni (da barrare e specificare):

☐ controindicazione (_____) o intolleranza ai beta-bloccanti (_____) ;

☐ controindicazione (_____) o intolleranza ai calcio antagonisti (_____);

☐ in associazione con betabloccanti e non adeguato controllo con l'uso di betabloccanti al massimo dosaggio utilizzato (_____), o ad esso intolleranti, frequenza cardiaca > 60 bpm e intolleranza o inefficacia al calcio antagonista (_____).

Il trattamento a base di beta bloccanti va considerato di prima scelta

La prescrizione di ivabradina nel trattamento dello SCOMPENSO CARDIACO CRONICO in classe NYHA da II a IV, in associazione con la terapia convenzionale, che include il trattamento con un beta–bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta–bloccante sia controindicata o non tollerata , è a carico del SSR nelle seguenti condizioni:

☐ nei pazienti in ritmo sinusale, disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE ≤ 35%), già in terapia con un ACE inibitore (o sartano) e un diuretico antialdosteronico e che presentano una delle seguenti caratteristiche:

1. **intolleranza ai betabloccanti e frequenza cardiaca >70 battiti/min;**
2. **intolleranza ai betabloccanti, prevalentemente per ipotensione, e che non abbiano ancora raggiunto una bradicardizzazione efficace;**
3. **tachicardia malgrado l'uso di betabloccanti a dosaggi congrui.**

N.B. la prescrizione è riservata a specialisti aziendali di ambito cardiologico e la dispensazione del farmaco è in esclusiva erogazione diretta.

☐ PRIMA PRESCRIZIONE ☐ PROSECUZIONE TERAPIA

☐ IVABRADINA 5 MG ☐ IVABRADINA 7,5 MG

DOSE/DIE_____ VALIDITA' DEL MODULO _____

Data (gg/mm/aaaa)_____/_____/_____ Timbro e firma del medico prescrittore

Documento approvato nella seduta della CRF del 12 Dicembre 2013

Tabelle delle evidenze.

Ivabradina nella angina stabile. Studio BEAUTIFUL[7]

	BEAUTIFUL **(n= 10.917 pz** adulti con coronaropatia stabile, di cui 5.392 con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm) **RCT multicentrico (781 centri in 33 Paesi), in doppio cieco, controllato con placebo**	
	Criteri di inclusione: pazienti ≥ 55 aa. di età (18 aa. se diabetici), con coronaropatia [documentata da precedente infarto del miocardio (IMA), rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica oppure con evidenza angiografica di un restringimento del diametro di una o più coronarie maggiori ≥ 50%], frazione di eiezione (FE) < 40% e dimensione interna sull'asse più corto a fine diastole > 56 mm all'ecocardiografia, ritmo sinusale e frequenza cardiaca a riposo ≥ 60 bpm, angina o altri sintomi di insufficienza cardiaca stabili da almeno 3 mesi, terapia cardiovascolare standard a dosi stabili da almeno 1 mese.	
	Criteri di esclusione: IMA o rivascolarizzazione coronarica nei 6 mesi precedenti; ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) nei 3 mesi precedenti; impianto di pacemaker; cardioverter o defibrillatore; valvulopatia ad elevata probabilità di richiedere la chirurgia entro 3 anni; sick sinus syndrome; blocco senoatriale; Qt lungo congenito; blocco atrioventricolare completo; ipertensione grave o non controllata; presenza di sintomi di insufficienza cardiaca grave (classe NYHA IV); trattamento con inibitori potenti del CYP P450 3A4.	
P	**Popolazione generale:** **Età (media):** 65,2 ± 8,5 aa. **M:** 83% **correnti fumatori**: 15% **BMI (kg/m^2)** 28,5 ± 4,4 **Storia medica:** ipertensione 71% diabete 37% dislipidemia 78% IMA pregresso 88% Pregressa PCI o bypass aortocoronarico (CABG) 52% Ictus pregresso 18% Arteriopatia periferica 13% **Parametri cardiaci:** frequenza (bpm) 71,6 ± 9,9 pressione sistolica (mmHg) 128 ± 15,6 pressione diastolica (mmHg) 77,5 ± 9,3 frazione di eiezione (FE) del ventricolo sx (%) 32,4 ± 5,5 classe NYHA I 15% pz classe NYHA II 61% pz classe NYHA III 23% pz **Farmaci assunti alla randomizzazione:** ASA o antitrombotici 94% pz Statine 74% pz ACE inibitori, sartani o entrambi 90% pz Beta bloccanti 87% pz Nitrati 43% pz Diuretici (tranne antialdosteronici) 59% pz Diuretici antialdosteronici 27% pz	**Sottogruppo di pazienti con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm:** **Età (media):** 64,6 ± 8,6 aa. **M:** 82% **correnti fumatori**: 17% **BMI (kg/m^2)** 28,8 ± 4,6 **Storia medica:** ipertensione 72% diabete 42% dislipidemia 79% IMA pregresso 87% Pregressa PCI o bypass aortocoronarico (CABG) 50% Ictus pregresso 19% Arteriopatia periferica 14% **Parametri cardiaci:** frequenza (bpm) 79,2 ± 8,6 pressione sistolica (mmHg) 128,7 ± 15,8 pressione diastolica (mmHg) 78,3 ± 9,3 frazione di eiezione (FE) del ventricolo sx (%) 32,0 ± 5,6 classe NYHA I 14% pz classe NYHA II 59% pz classe NYHA III 27% pz **Farmaci assunti alla randomizzazione:** ASA o antitrombotici 94% pz Statine 72% pz ACE inibitori, sartani o entrambi 90% pz Beta bloccanti 84% pz Nitrati 44% pz Diuretici (tranne antialdosteronici) 63% pz Diuretici antialdosteronici 30% pz
I	Ivabradina 5 mg BID per 2 settimane, poi 7,5 mg BID nei pz in cui la frequenza cardiaca≥60 bpm**, in aggiunta alla terapia standard **n= 5.479**	
C	Placebo in aggiunta alla terapia standard **n= 5.438**	
O	**1rio (composito):** morte cardiovascolare + ricovero per IMA + ricovero per nuova insorgenza o per peggioramento di insufficienza cardiaca **2ri**: mortalità per qualunque causa; morte cardiaca (morte per infarto del miocardio o insufficienza cardiaca, o morte correlata a procedura cardiaca), morte cardiovascolare (definita come: morte cardiaca, morte per procedura vascolare, morte improvvisa per causa ignota) o ricovero per nuova insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca; ricovero per IMA fatale o non fatale + angina; rivascolarizzazione coronarica; morte cardiovascolare; ricovero per insufficienza cardiaca; ricovero per IMA	
T	3 anni	

* Il dosaggio era ridotto da 7,5 mg BID a 5 mg BID nei pz in cui la frequenza era < 50 bpm o se erano presenti segni o sintomi di bradicardia. Il farmaco veniva interrotto nei pz in cui con il dosaggio di 5 mg BID la frequenza a riposo era < 50 bpm o erano presenti segni o sintomi di bradicardia.

Studio BEAUTIFUL – Risultati nella popolazione complessiva (N=10.917)

	Ivabradina (n=5.479)	**Placebo (n=5.438)**
Morte cardiovascolare + ricovero per IMA + ricovero per nuova insorgenza o per peggioramento di insufficienza cardiaca (esito 1°)		
% pz in cui si verifica l'esito 1° combinato	15,4	15,3
HR [95% CI]	1,00 [0,91-1,10]	
End point di mortalità:		
Mortalità per qualunque causa (% pz)	10,4	10,1
HR [95% CI]	1,04 [0,92-1,16]	
Morte cardiovascolare (% pz)	8,6	8,0
HR [95% CI]	1,07 [0,94-1,22]	
Morte cardiaca	2,5	2,8
HR [95% CI]	0,89 [0,71-1,12]	
End point di insufficienza cardiaca		
Ricovero per insufficienza cardiaca (% pz)	7,8	7,9
HR [95% CI]	0,99 [0,86-1,13]	
Morte cardiovascolare o ricovero per nuova insorgenza o aggravamento della insufficienza cardiaca (% pz)	13,8	13,3
HR [95% CI]	1,04 [0,94-1,15]	
End point coronarici:		
Ricovero per IM (% pz)	3,6	4,2
HR [95% CI]	0,87 [0,72-1,06]	
Ricovero per IM o angina instabile (% pz)	5,5	5,8
HR [95% CI]	0,95 [0,81-1,11]	
Rivascolarizzazione coronarica (% pz)	2,8	3,4
HR [95% CI]	0,83 [0,67-1,02]	

Studio BEAUTIFUL (analisi per sottogruppi) – Risultati nel sottogruppo con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm (N=5.392)

	Ivabradina (n=2.699)	**Placebo (n=2.693)**
Morte cardiovascolare + ricovero per IMA + ricovero per nuova insorgenza o per peggioramento di insufficienza cardiaca (esito 1°)		
% pz in cui si verifica l'esito 1° combinato	17,2	18,5
HR [95% CI]	0,91 [0,81-1,04]	
End point di mortalità:		
Mortalità per qualunque causa (% pz)	12,3	12,0
HR [95% CI]	1,02 [0,87-1,19]	
Morte cardiovascolare (% pz)	10,0	9,8
HR [95% CI]	1,02 [0,86-1,21]	
Morte cardiaca	3,0	3,6
HR [95% CI]	0,84 [0,62-1,12]	
End point di insufficienza cardiaca		
Ricovero per insufficienza cardiaca (% pz)	9,9	10,1
HR [95% CI]	0,97 [0,82-1,15]	
Morte cardiovascolare o ricovero per nuova insorgenza o aggravamento della insufficienza cardiaca (% pz)	16,2	16,4
HR [95% CI]	0,97 [0,85-1,11]	
End point coronarici:		
Ricovero per IM (% pz)	3,1	4,9
HR [95% CI]	0,64 [0,49-0,84]	
Ricovero per IM o angina instabile (% pz)	5,3	6,8
HR [95% CI]	0,78 [0,62-0,97]	
Rivascolarizzazione coronarica (% pz)	2,8	4,0
HR [95% CI]	0,70 [0,52-0,93]	

In rosso i risultati statisticamente significativi. Tali risultati vanno pesati alla luce del fatto che l'ipotesi primaria dello studio non è stata verificata.

Studio BEAUTIFUL(analisi per sottogruppi) – Risultati nel sottogruppo con angina limitante (n=1.507)

	Ivabradina (n=734)	Placebo (n=773)
Morte cardiovascolare + ricovero per IMA + ricovero per nuova insorgenza o per peggioramento di insufficienza cardiaca (esito 1°)		
% pz in cui si verifica l'esito 1° combinato	12	15,5
HR [95% CI]	0,76 [0,58-1,00]	
End point di mortalità:		
Mortalità per qualunque causa (% pz)	8,7	10,0
HR [95% CI]	0,87 [0,62-1,21]	
Morte cardiovascolare (% pz)	7,4	8,3
HR [95% CI]	0,88 [0,62-1,27]	
Morte cardiaca	1,5	2,1
HR [95% CI]	0,72 [0,33-1,55]	
End point di insufficienza cardiaca		
Ricovero per insufficienza cardiaca (% pz)	4,5	5,3
HR [95% CI]	0,84 [0,53-1,33]	
Morte cardiovascolare o ricovero per nuova insorgenza o aggravamento della insufficienza cardiaca (% pz)	9,9	12,3
HR [95% CI]	0,80 [0,59-1,09]	
End point coronarici:		
Ricovero per IM (% pz)	3,8	6,5
HR [95% CI]	0,58 [0,37-0,92]	
Ricovero per IM o angina instabile (% pz)	7,6	8,4
HR [95% CI]	0,90 [0,63-1,29]	
Rivascolarizzazione coronarica (% pz)	3,1	4,4
HR [95% CI]	0,70 [0,41-1,19]	

Studio BEAUTIFUL(analisi per sottogruppi) – Risultati nel sottogruppo con angina limitante e frequenza cardiaca ≥ 70 bpm (n=712)

	Ivabradina (n=349)	**Placebo (n=363)**
Morte cardiovascolare + ricovero per IMA + ricovero per nuova insorgenza o per peggioramento di insufficienza cardiaca (esito 1°)		
% pz in cui si verifica l'esito 1° combinato	12,3	17,9
HR [95% CI]	0,69 [0,47-1,01]	
End point di mortalità:		
Mortalità per qualunque causa (% pz)	10,6	12,9
HR [95% CI]	0,83 [0,54-1,28]	
Morte cardiovascolare (% pz)	9,2	10,5
HR [95% CI]	0,90 [0,56-1,44]	
Morte cardiaca	1,4	2,5
HR [95% CI]	0,59 [0,20-1,77]	
End point di insufficienza cardiaca		
Ricovero per insufficienza cardiaca (% pz)	5,2	5,5
HR [95% CI]	0,96 [0,51-1,82]	
Morte cardiovascolare o ricovero per nuova insorgenza o aggravamento della insufficienza cardiaca (% pz)	11,7	14,3
HR [95% CI]	0,84 [0,56-1,26]	
End point coronarici:		
Ricovero per IM (% pz)	1,7	6,3
HR [95% CI]	0,27 [0,11-0,66]	
Ricovero per IM o angina instabile (% pz)	5,7	8,5
HR [95% CI]	0,68 [0,39-1,19]	
Rivascolarizzazione coronarica (% pz)	2,0	5,0
HR [95% CI]	0,41 [0,17-0,99]	

Ivabradina nello scompenso cardiaco. Studio SHIFT[9]

	SHIFT **(n= 6.558 pz** adulti con insufficienza cardiaca sintomatica moderata/grave e disfunzione ventricolare sinistra) **RCT multicentrico (677 centri in 37 Paesi), in doppio cieco, controllato con placebo** **Criteri di inclusione:** pazienti ≥ 18 aa. di età, in ritmo sinusale, con una frequenza cardiaca a riposo ≥ 70 bpm, con insufficienza cardiaca (di qualunque eziologia tranne cardiopatia congenita o valvulopatia primaria grave) sintomatica stabile presente da almeno 4 settimane ed un precedente ricovero per aggravamento della insufficienza cardiaca nei 12 mesi antecedenti ed una frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro ≤ 35%, in terapia ottimale* a dosi stabili da almeno 4 settimane . **Criteri di esclusione (principali):** infarto del miocardio recente (< 2 mesi), pacing ventricolare o atrioventricolare operativo per il 40% o più dei giorni, fibrillazione o flutter atriale, .ipotensione sintomatica.	
P	**Età (media):** 60,4 aa. **M:** 76,5% **correnti fumatori**: 17,5% **BMI (kg/m^2)** 28,0 **Storia medica:** durata scompenso (anni) 3,5 ±4,2 causa primaria: - Ischemico 67,5% pz - Non ischemico 32,5% pz Infarto del miocardio 56% pz Ipertensione 66,5% pz Diabete 30,5% pz Ictus pregresso 8% pz Storia di fibrillazione o flutter atriale 8% pz **Parametri cardiaci:** frequenza (bpm) 79,9 pressione sistolica (mmHg) 121,7 pressione diastolica (mmHg) 75,7 frazione di eiezione (FE) del ventricolo sx (%) 29,0 classe NYHA II 49% pz classe NYHA III 50% pz classe NYHA IV 2% pz **Farmaci assunti alla randomizzazione:** beta-bloccanti 89,5% pz ACE inibitori 78,5% pz Sartani (ARB) 14% pz Diuretici (tranne antialdosteronici) 83,5% pz Diuretici antialdosteronici 60% pz Glicosidi cardiaci 22% pz Dispositivi medici: - Resincronizzatore cardiaco 1% pz - Defibrillatore impiantabile 3,5% pz	**<u>Utilizzo dei beta-bloccanti al baseline:</u>** **% pz in tratt. con un beta-bloccante**: 89,5% **% pz in tratt. alla dose target**: 26% **% pz in tratt. con almeno il 50% della dose target**: 56% **Ragioni per il mancato raggiungimento della dose target:** ipotensione 44,5% pz astenia 32% oz dispnea 14% pz vertigini 12,5% pz bradicardia 6% pz altro 9,5% pz **% pz non in tratt. con un beta-bloccante** 10,5% **Ragioni per la mancata prescrizione di un beta-bloccante:** BPCO 34,5% pz Ipotensione 18,5% pz Asma 10,5% pz Decompensazione cardiaca 8% pz Vertigini o bradicardia 6% pz Astenia 5,5% pz Malattia di Raynaud o arteriopatia periferica 5,5% pz Altro 12% pz
I	Ivabradina 5 mg BID per 2 settimane, poi 7,5 mg BID nei pz in cui la frequenza cardiaca>60 bpm*, in aggiunta alla terapia standard **n= 3.241**	
C	Placebo in aggiunta alla terapia standard **n= 3.264**	
O	**1rio (composito):** morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco **2rio principale (composito)**: morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco nei pz in trattamento con almeno il 50% della dose target di beta-bloccante alla randomizzazione **Altri end point 2ri**: morte per qualunque causa, morte cardiovascolare, ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco, ricovero per infarto del miocardio non fatale.	
T	(follow up mediano) 22,9 mesi	

*non erano consentiti i seguenti farmaci, al momento dell'arruolamento e durante lo studio: calcio antagonisti non diidropiridinici, antiaritmici di classe I, inibitori potenti del CYP450 3A4.
** Il dosaggio era mantenuto a 5 mg BID nei pz in cui la frequenza era compresa tra 50 bpm e 60 bpm. Se la frequenza era < 50 bpm o se erano presenti segni o sintomi di bradicardia il dosaggio era ridotto a 2,5 mg BID. S presente bradicardia con il dosaggio di 2,5 mg BID il farmaco veniva interrotto.

Studio SHIFT – Risultati

	Ivabradina (n=3.241)	Placebo (n=3.264)
Morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco (esito 1°)		
% pz in cui si verifica l'esito 1° combinato	24	29
HR [95% CI]	0,82 [0,75-0,90]	
% pz in tratt. con almeno il 50% della dose target di betabloccante in cui si verifica l'esito 1° combinato (principale esito 2rio)	n.r.	n.r.
HR [95% CI]	0,90 [0,77-1,04]	
End point di mortalità:		
Mortalità per qualunque causa (% pz)	16	17
HR [95% CI]	0,90 [0,80-1,02]	
Morte cardiovascolare (% pz)	14	15
HR [95% CI]	0,91 [0,80-1,03]	
Morte per scompenso cardiaco	3	5
HR [95% CI]	0,74 [0,58-0,94]	
Altri end point		
Ricovero per qualunque causa (% pz)	38	42
HR [95% CI]	0,89 [0,82-0,96]	
Ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco (% pz)	16	21
HR [95% CI]	0,74 [0,66-0,83]	
Ricovero per qualunque causa cardiovascolare (% pz)	30	34
HR [95% CI]	0,85 [0,78-0,92]	
Morte cardiovascolare + ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco + ricovero per IMA non fatale (% pz)	25	30
HR [95% CI]	0,82 [0,74-0,89]	