

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny (Procoralan®, Servier) w leczeniu niewydolności serca w bezpośrednim porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny (w tym z placebo).

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego iwabradyny nie ograniczono się do specyficznych populacji chorych (zdeteminowanych przez wcześniejsze leczenie, częstość rytmu serca lub stopień niewydolności serca wg NYHA).

Wybór komparatorów podyktowany był zarejestrowanym wskazaniem i spodziewaną praktyką kliniczną. W przeglądzie nie ograniczono się do badań z placebo, włączono również badania niezależnie od rodzaju substancji czynnej stosowanej jako aktywny komparator.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny oceniano jedynie na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa iwabradyny zebrane na podstawie badań randomizowanych, niekontrolowanych prób klinicznych, danych WHO *Uppsala Monitoring Centre* (Vigibase) oraz raportów *Periodic Safety Update Report* (PSUR), zostały przedstawione w oddzielnym raporcie specyficznie dotyczącym bezpieczeństwa.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 02.05.2012 r. zidentyfikowano 4 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca. Odnaleziono łącznie 10 publikacji powiązanych z badaniami.

Do badania SHIFT włączono chorych z niewydolnością serca i spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków. Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwabradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową.

We wszystkich badaniach iwabradynę podawano doustnie w dawce 2,5-7,5 mg dwa razy dziennie. W badaniach SHIFT i Mansour 2011 iwabradynę porównywano z placebo, w badaniu Kanor-

ski 2011 – z metoprololem, natomiast w badaniu CARVIVA HF – z placebo (iwabradyna w skojarzeniu z karwedilolem vs karwedilol w monoterapii) oraz z karwedilolem (iwabradyna w monoterapii vs karwedilol w monoterapii).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w dawce 2,5-7,5 mg/2xd w porównaniu z placebo w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem iwabradyny) w oparciu o badanie SHIFT (publikacja Bohm 2012; analiza *post hoc*) wykazała:

- **dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo:**
  - w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 24% częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p < 0,0001$ ; RR=0,81 [95%CI: 0,74; 0,89],  $p < 0,0001$ ; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 29]);
  - w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 17% częstość występowania zgonu niezależnie od przyczyny w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96],  $p = 0,0109$ ; RR=0,85 [95%CI: 0,75; 0,97],  $p = 0,02$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,005],  $p = 0,02$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=36 [95%CI: 20; 202]);
  - wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Redukcja o 17% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p = 0,0166$ ; RR=0,85 [95%CI: 0,74; 0,98],  $p = 0,03$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,003],  $p = 0,03$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=40 [95%CI: 21; 332]);
  - w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 39% częstość występowania zgonu z powodu niewydolności serca w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81],  $p = 0,0006$ ; RR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,83],  $p = 0,001$ ; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01],  $p = 0,001$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=46 [95%CI: 29; 112]);
  - w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 18% częstość występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90],  $p < 0,0001$ ; RR=0,87 [95%CI: 0,81; 0,94],  $p = 0,0002$ ; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03],  $p = 0,0002$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=18 [95%CI: 12; 38]);
  - wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Redukcja o

- 30% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80], p<0,0001; RR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,83], p<0,00001; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,04], p<0,00001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=16 [95%CI: 12; 27]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min zmniejszyło o 21% częstość występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,88], p<0,0001; RR=0,84 [95%CI: 0,77; 0,91], p<0,0001; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p<0,0001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 33]);
  - wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca niż placebo (MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49] uderzeń/min, p<0,00001);
  - **dla analizy bezpieczeństwa w badaniu SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min – iwabradyna vs placebo:**
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd i w grupie placebo (RR=0,99 [95%CI: 0,96; 1,02], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,02], p=ns; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo (RR=1,04 [95%CI: 0,90; 1,21], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny 7,5 mg/2xd w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min istotnie statystycznie zwiększało częstość występowania bradykardii objawowej (RR=6,14 [95%CI: 3,50; 10,78], p<0,00001; RD=0,03 [95%CI: 0,03; 0,04], p<0,00001; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=29 [95%CI: 22; 39]), bradykardii bezobjawowej (RR=4,01 [95%CI: 2,60; 6,20], p<0,00001; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,05], p<0,00001; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=27 [95%CI: 21; 39]) i fosfenów (RR=5,31 [95%CI: 2,79; 10,09], p<0,00001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p<0,00001; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=44 [95%CI: 32; 67]) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo.
    - w badaniu SHIFT wykazano, że w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min w grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała niewydolność serca (RR=1,61 [95%CI: 0,62; 4,14], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd (RR=0,90 [95%CI: 0,84; 0,96], p=0,001; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na).
-

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w dawce 2,5-7,5 mg/2xd w porównaniu z placebo w populacji całkowitej (ITT) w oparciu o 4 randomizowane badania kliniczne wykazała:

- **dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT – iwabradyna vs placebo:**

- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 18% częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001; RR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92], p=0,0001; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,0001; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 24 [95%CI: 16; 48]);
- w grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem (RR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,92], p<0,0001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,02], p<0,0001; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 23 [95%CI: 15; 43]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 10% częstość występowania zgonu niezależnie od przyczyny w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,02], p=0,092; RR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,004], p=ns; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 9% częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03], p=0,128; RR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 26% częstość występowania zgonu z powodu niewydolności serca w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,014; RR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p=0,02; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], p=0,02; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 88 [95%CI: 48; 552]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 26% częstość występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83], p<0,0001);
- wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny w porównaniu z placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,003; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,003; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=29 [95%CI: 17; 85]), hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (RR=0,77 [95%CI: 0,69; 0,85], p<0,00001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], p<0,00001; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 22 [95%CI: 16; 36]) oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96]; p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,002; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 28 [95%CI: 17; 75]);



- w badaniu SHIFT po 28 dniach terapii redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny po skorygowaniu o wynik w grupie placebo wynosiła 10,9 [95%CI: 10,4; 11,4] uderzenia/min, po 1 roku terapii – 9,1 [95%CI: 8,5; 9,7] uderzenia/min, natomiast na koniec badania (do 32 miesięcy) – 8,1 [95%CI: 7,5; 8,7] uderzenia/min;
- wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowała poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR=1,17 [95%CI: 1,07; 1,27], p=0,0003; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,0003; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=26 [95%CI: 17; 55]);
- **dla analizy bezpieczeństwa w badaniu SHIFT – iwabradyna vs placebo:**
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie iwabradyny i w grupie placebo (RR=1,02 [95%CI: 0,99; 1,04], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (RR=1,13 [95%CI: 1,001; 1,28], p=0,47; RD=0,02 [95%CI: 0,0002; 0,03], p=0,47; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=60 [95%CI: 30; 4798]), bradykardia objawowa powodująca przerwanie leczenia (RR=4,03 [95%CI: 1,52; 10,74], p=0,005; RD=0,004 [95%CI: 0,002; 0,01], p=0,003; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=215 [95%CI: 131; 612]) oraz bradykardia bezobjawowa powodująca przerwanie leczenia (RR=5,65 [95%CI: 2,18; 14,61], p=0,0004; RD=0,01 [95%CI: 0,004; 0,01], p<0,0001; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=141 [95%CI: 95; 273]);
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: bradykardia objawowa (RR=4,73 [95%CI: 3,24; 6,90], p<0,00001; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,04], p<0,00001; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=28 [95%CI: 23; 35]), bradykardia bezobjawowa (RR=3,87 [95%CI: 2,82; 5,29], p<0,00001; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,05], p<0,00001; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=24 [95%CI: 20; 31]), migotanie przedsionków (RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=57 [95%CI: 32; 247]), fosfeny (RR=5,28 [95%CI: 3,15; 8,85], p<0,00001; RD=0,02 [95%CI: 0,02; 0,03], p<0,00001; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=45 [95%CI: 36; 62]) oraz niewyraźne widzenie (RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90], p=0,046; RD=0,003 [95%CI: 0,0002; 0,01], p=0,04; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=322 [95%CI: 165; 6 426]);
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała niewydolność serca (RR=0,87 [95%CI: 0,80; 0,94], p=0,0004; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,0004; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,003], p=0,02; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że częstości występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów były porównywalne w grupach iwabradyny i placebo; zaburzenia układu nerwowego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,74

[95%CI: 0,59; 0,92], p=0,007; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,004], p=0,006; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);

• **dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT – subpopulacje:**

- w badaniu SHIFT wykazano, że wyniki na korzyść iwabradyny w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) były spójne w większości zdefiniowanych subpopulacji (podział ze względu na wiek, płeć, przyjmowanie beta-adrenolityków w czasie randomizacji, przyczynę niewydolności serca, stopień niewydolności serca wg NYHA oraz choroby towarzyszące), w tym w populacjach chorych z niewydolnością serca stopnia II wg NYHA (N=3 169; RR=0,81 [95%CI: 0,69; 0,94]) oraz chorych z niewydolnością serca stopnia III lub IV wg NYHA (N=3 334; RR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,94]);
- w badaniu SHIFT wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstościami występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w subpopulacjach chorych zróżnicowanych pod względem początkowej częstości rytmu serca (częstość rytmu serca <77 uderzeń/min, n=3 144 oraz częstość rytmu serca ≥77 uderzeń/min, n=3 357; p=0,029) – analizując te subpopulacje chorych istotną statystycznie różnicę w redukcji częstości występowania tego punktu końcowego wykazano u chorych z początkową częstością rytmu serca ≥77 uderzeń/min (HR=0,75 [95%CI: 0,67; 0,85]), wynik dla subpopulacji chorych z początkową częstością rytmu serca <77 uderzeń/min był nieistotny statystycznie (HR=0,93 [95%CI: 0,80; 1,08]);

• **dla analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF – iwabradyna vs karwedilol:**

- w badaniu CARVIVA HF różnice w dystansie w teście 6-minutowego marszu (pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy) pomiędzy grupami iwabradyny i karwedilolu po 12 tygodniach obserwacji były nieistotne statystycznie (MD=39,10 [95%CI: -15,72; 93,92] m, p=ns);
- w badaniu CARVIVA HF wartości spoczynkowej częstości rytmu serca po 12 tygodniach obserwacji były porównywalne w grupach iwabradyny i karwedilolu (MD=-1,50 [95%CI: -4,43; 1,43] uderzeń/min, p=ns);
- wyniki badania CARVIVA HF wykazały, że poprawę stopnia niewydolności serca wg NYHA raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych iwabradyną niż w grupie leczonych karwedilolem (RR=7,41 [95%CI: 2,89; 19,00], p<0,0001; RD=0,68 [95%CI: 0,52; 0,84], p<0,00001; NNT<sub>12 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2; 2]);
- w badaniu CARVIVA HF wartości maksymalnego zużycia tlenu (drugi pierwszorzędowy punkt końcowy), wskaźnika wentylacji, maksymalnej dowolnej siły izometrycznej oraz szczytowego momentu siły po 12 tygodniach obserwacji były istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny niż w grupie karwedilolu (odpowiednio: MD=2,90 [95%CI: 1,94; 3,86] ml/kg/min, p<0,00001; MD=-4,90 [95%CI: -7,85; -1,95], p=0,001; MD=44,20 [95%CI: 30,75; 57,65] N, p<0,00001 oraz MD=16,40 [95%CI: 6,75; 26,05] Nm, p=0,0009);

• **dla analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF – iwabradyna + karwedilol vs karwedilol:**

- w badaniu CARVIVA HF różnice w dystansie w teście 6-cio minutowego marszu (pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji były nieistotne statystycznie pomiędzy grupami leczonych: iwabradyną w skojarzeniu z karwedilolem i karwedilolem w monoterapii, (MD=17,40 [95%CI: -29,36; 64,16] m, p=ns);
- w badaniu CARVIVA HF po 12 tygodniach leczenia w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości częstości rytmu serca niż w grupie karwedilolu w monoterapii (MD=-6,20 [95%CI: -8,76; -3,64] uderzeń/min, p<0,00001);
- wyniki badania CARVIVA HF wykazały, że poprawę stopnia niewydolności serca wg NYHA obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem niż w grupie karwedilolu w monoterapii (RR=4,75 [95%CI: 1,79; 12,59], p=0,002; RD=0,39 [95%CI: 0,21; 0,57], p<0,0001; NNT<sub>12 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 5]);
- w badaniu CARVIVA HF wartości maksymalnego zużycia tlenu (drugi pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz maksymalnej dowolnej siły izometrycznej po 12 tygodniach obserwacji były istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem niż w grupie karwedilolu w monoterapii (odpowiednio: MD=1,80 [95%CI: 0,90; 2,70] ml/kg/min, p<0,0001 oraz MD=44,20 [95%CI: 30,25; 58,15] Nm, p<0,0001);
- **dla analizy skuteczności w badaniu Kanorski 2011 – iwabradyna vs metoprolol:**
  - wyniki badania Kanorski 2011 wykazały, że po 6 miesiącach leczenia w grupie iwabradyny częstość rytmu serca była istotnie statystycznie większa niż w grupie metoprololu (MD=2,20 [95%CI: 1,23; 3,17] uderzeń/min, p<0,00001), jednak należy zaznaczyć, że początkowe wartości częstości rytmu serca były także istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny (p<0,0001);
- **dla analizy skuteczności w badaniu Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo:**
  - wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że częstości występowania zgonów były porównywalne w grupach iwabradyny i kontrolnej (RR=0,77 [95%CI: 0,17; 3,45], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,20; 0,14], p=ns; NNT<sub>13,5 mies.</sub>=na);
  - wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że średnia liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu 13,5-miesięcznej obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie kontrolnej niż w grupie iwabradyny (MD=-1,10 [95%CI: -1,77; -0,43], p=0,001);
  - wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że iwabradyna w skojarzeniu z leczeniem standardowym powodowała istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca niż leczenie standardowe (MD=21,00 [95%CI: 15,38; 26,62] uderzeń/min, p<0,00001);
  - wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że częstości występowania poprawy stopnia niewydolności serca wg NYHA były porównywalne w grupach iwabradyny i kontrolnej (RR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,12], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,18; 0,19], p=ns; NNT<sub>3 mies.</sub>=na);
  - wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że poprawa jakości życia była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny niż w grupie kontrolnej (MD=3,60 [95%CI: 1,17; 6,03], p=0,004).

## Wnioski

Na podstawie 4 randomizowanych badań włączonych do analizy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w porównaniu z placebo (3 badania), karwedilem (1 badanie) i metoprololem (1 badanie) w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

Wyniki dużego randomizowanego badania klinicznego porównującego iwabradynę z placebo (SHIFT, N=6 558) wskazały na istotnie statystycznie większe korzyści zdrowotne związane z leczeniem iwabradyną, szczególnie w kontekście redukcji częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz zgonu z powodu niewydolności serca. Wykazano również zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu SHIFT zaobserwowano wpływ początkowej spoczynkowej częstości rytmu serca na skuteczność leczenia iwabradyną. Wyniki badania dają podstawy do wnioskowania o znacznej korzyści klinicznej dodania iwabradyny do leczenia standardowego w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji *New York Heart Association*, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii.

Obserwowana w badaniu SHIFT większa skuteczność leku w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w porównaniu do skuteczności w populacji całkowitej oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w obu populacjach, stały się przesłanką do rejestracji nowego wskazania dla iwabradyny (leczenie chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji *New York Heart Association*, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane). Dowody naukowe przedstawione dla tak zdefiniowanej subpopulacji chorych zostały uznane przez NICE za wiarygodne i dające podstawy do wydania pozytywnej rekomendacji dla leku w zarejestrowanym wskazaniu (wstępna rekomendacja z 7 sierpnia 2012 r.).

Stosowanie iwabradyny związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem głównie bradykardii oraz zaburzeń widzenia (fosfeny, niewyraźne widzenie). Zidentyfikowany profil bezpieczeństwa iwabradyny jest zgodny z profilem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obserwacjami z badań obserwacyjnych oraz praktyki klinicznej (patrz *Analiza bezpieczeństwa*).

Ogólna jakość dowodów została uznana za umiarkowanie wysoką, i zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji *New York Heart Association*, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę należy uznać za umiarkowanie wysoką. Pomimo, pojedynczego badania klinicznego i analizy *post hoc* subpopulacji chorych, za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (N=4 141 dla analizy bezpieczeństwa i N=4 150 dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT – populacja chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min).

Ograniczenia badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 nie dają podstaw do jednoznacznej oceny iwabradyny stosowanej poza wskazaniem rejestracyjnym i wykazania przewagi któregośkolwiek z analizowanych leków, choć należy zwrócić uwagę, że w badaniu CARVIVA HF

niezależnie od porównania w grupie leczonych iwabradyną poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA występowała istotnie statystycznie częściej, natomiast w badaniu Mansour 2011 w grupie iwabradyny obserwowano mniejszą średnią liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, większą redukcję częstości rytmu serca i większą poprawę jakości życia.



---

## **Słowa kluczowe**

iwabradyna, niewydolność serca, analiza kliniczna

## Spis treści

<b>Streszczenie .....</b>	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe .....</b>	<b>14</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>15</b>
<b>Skróty i akronimy .....</b>	<b>18</b>
<b>1 Cel raportu.....</b>	<b>20</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>21</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	22
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania.....	22
<b>3 Metody .....</b>	<b>23</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	23
3.1.1 Kryteria włączenia .....	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	23
3.2 Źródła danych .....	23
3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych.....	24
3.4 Selekcja informacji .....	26
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych .....	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.7 Analiza statystyczna .....	27
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>28</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	28
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	29
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	35
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.	36
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	38
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	46
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	47
<b>5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności .....</b>	<b>49</b>
5.1 Skuteczność w badaniu SHIFT – populacja całkowita.....	50



---

5.1.1	Złożone punkty końcowe.....	52
5.1.2	Zgony .....	54
5.1.3	Hospitalizacje.....	59
5.1.4	Redukcja częstości rytmu serca .....	62
5.1.5	Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.....	63
5.1.6	Ocena ogólna wg chorego i lekarza.....	64
5.2	Skuteczność w badaniu SHIFT – subpopulacje .....	66
5.3	Skuteczność w badaniu CARVIVA HF.....	68
5.3.1	Parametry fizjologiczne i funkcjonalne.....	69
5.3.1	Redukcja częstości rytmu serca .....	71
5.3.2	Zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA.....	74
5.3.3	Jakość życia .....	75
5.4	Skuteczność w badaniu Kanorski 2011 .....	75
5.4.1	Redukcja częstości rytmu serca .....	76
5.5	Skuteczność w badaniu Mansour 2011.....	77
5.5.1	Zgony .....	79
5.5.2	Hospitalizacje .....	79
5.5.3	Redukcja częstości rytmu serca .....	80
5.5.4	Zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA.....	80
5.5.1	Jakość życia .....	81
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>83</b>
6.1	Bezpieczeństwo w badaniu SHIFT .....	84
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	87
6.1.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	87
6.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	92
6.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	96
6.1.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów .....	96
6.2	Bezpieczeństwo w badaniu CARVIVA HF.....	102
6.3	Bezpieczeństwo w badaniu Kanorski 2011.....	102
6.4	Bezpieczeństwo w badaniu Mansour 2011 .....	102
<b>7</b>	<b>Populacja chorych z częstością rytmu serca <math>\geq 75</math> uderzeń/min .....</b>	<b>104</b>

---



---

7.1	Skuteczność.....	107
7.1.1	Złożone punkty końcowe.....	109
7.1.2	Zgony .....	110
7.1.3	Hospitalizacje.....	113
7.1.4	Redukcja częstości rytmu serca .....	116
7.2	Bezpieczeństwo.....	117
7.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie .....	119
7.2.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	120
7.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	121
7.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	124
<b>8</b>	<b>Zestawienie wyników .....</b>	<b>125</b>
8.1	Populacja całkowita.....	126
8.2	Populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min.....	131
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>133</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>136</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>143</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>151</b>
<b>13</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>170</b>
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	170
13.2	Kryteria oceny według GRADE.....	170
13.3	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	172
13.4	Spis badań włączonych do przeglądu .....	174
13.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	175
13.6	Krytyczna ocena badań randomizowanych.....	175
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>180</b>
	<b>Spis rycin.....</b>	<b>184</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>187</b>

---

---

## Skróty i akronimy

6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minutes walking test</i> )
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
ACE	konwertaza angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> )
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EKG	elektrokardiografia
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
IVA	iwabradyna
KAR	karwedilol
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MET	metoprolol
$N_i$	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (iwabradynę)
$N_k$	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (placebo lub karwedilol)
$NNH_{22,9 \text{ mies.}}$	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
$NNT_{22,9 \text{ mies.}}$	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> ); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )

RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane



---

## 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny (Procoralan®, Servier) w leczeniu niewydolności serca (ang. *heart failure*, HF) w bezpośrednim porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny (w tym z placebo).

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego iwabradyny nie ograniczono się do specyficznych populacji chorych (zdeteminowanych przez wcześniejsze leczenie, częstość rytmu serca lub stopień niewydolności serca wg NYHA).

Wybór komparatorów podyktowany był zarejestrowanym wskazaniem i spodziewaną praktyką kliniczną. W przeglądzie nie ograniczono się do badań z placebo, włączono również badania niezależnie od rodzaju substancji czynnej stosowanej jako aktywny komparator.

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwabradyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy $\geq 18$ . roku życia z przewlekłą niewydolnością serca
Interwencja (I)	iwabradyna (Procoralan®, Servier)
Komparator (C)	standardowe leczenie bez stosowania iwabradyny;
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li><li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem;</li><li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li><li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li><li>• zgon z powodu niewydolności serca;</li><li>• hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li><li>• hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;</li><li>• hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li><li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li><li>• ocena ogólna wg chorego i lekarza;</li><li>• redukcja częstości rytmu serca;</li><li>• dystans w 6-cio minutowym teście wysiłkowym;</li><li>• maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym;</li><li>• jakość życia;</li></ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li><li>• poszczególne zdarzenia niepożądane;</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane związane z poszczególnymi układami;</li><li>• zgony.</li></ul>

---

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Niewydolność serca stała się głównym problemem zdrowia publicznego w XXI wieku, głównie ze względu na starzenie się społeczeństwa spowodowane istotnym postępowaniem w dziedzinie leczenia farmakologicznego i chirurgicznego. Przyjmuje się, że w Polsce jest ok. 800 000-1 000 000 chorych z niewydolnością serca, należy jednak przypuszczać, że liczba ta będzie wzrastać ze względu na postęp medycyny oraz zwiększenie długości życia jako jego konsekwencji.

[Redacted text block]

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Jako główny i naturalny komparator dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto kontynuację leczenia standardowego bez iwabradyny, tj. stosowanie w próbie klinicznej placebo, a dodatkowo stosowanie innego aktywnego leczenia w bezpośrednim porównaniu z iwabradyną.

[Redacted text block]

## 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których bezpośrednio porównywano iwabradynę ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny (tj. placebo) lub innym aktywnym leczeniem niewydolności serca.

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego iwabradyny nie ograniczono się do specyficznych populacji chorych (zdeteminowanych przez wcześniejsze leczenie, częstość rytmu serca lub stopień niewydolności serca wg NYHA). Nie zastosowano także ograniczeń językowych ani ograniczeń dotyczących ocenianych punktów końcowych.

#### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

### 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 02 maja 2012 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 02 maja 2012r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 02 maja 2012r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 02 maja 2012r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtór-

nych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestru badań klinicznych: <http://www.controlled-trials.com/>,
- rejestru badań klinicznych: <http://clinicaltrials.gov/>,
- stron internetowych producenta leku: <http://www.servier.pl/> oraz <http://www.servier.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 13.3.

### **3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych**

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 02 maja 2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid) oraz *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej, komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju badań ani języka publikacji.

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „ivabradine”, „procoralan”, „coralan”, „coraxan”, „corlantor”.



**Tabela 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2012 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	ivabradine[NM]	324
#2	ivabradine[TW]	419
#3	procoralan[TW]	12
#4	coralan[TW]	2
#5	coraxan[TW]	9
#6	corlentor[TW]	2
#7	S 16257[TW]	12
#8	S16257[TW]	2
#9	S 16260[TW]	3
#10	S16260[TW]	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	420
#12	animals[MH] NOT humans[MH]	3 665 810
#13	#11 NOT #12	361

**Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 02.05.2012 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'ivabradine'/exp	1 027
2	ivabradine:ab,ti	646
3	'procoralan'/exp	1 027
4	procoralan:ab,ti	31
5	'coralan'/exp	15
6	coralan:ab,ti	9
7	'coraxan'/exp	1 027
8	coraxan:ab,ti	10
9	'corlentor'/exp	1 027
10	corlentor:ab,ti	2
11	s AND 16257	62
12	's16257'/exp	1 027
13	s16257:ab,ti	3
14	s AND 16260	34
15	s16260	0
16	s16260:ab,ti	0
17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	1 106
18	#17 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	761

**Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 02.05.2012 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(ivabradine):ti,ab,kw	51
#2	(procoralan):ti,ab,kw	2
#3	(coralan):ti,ab,kw	0
#4	(coraxan):ti,ab,kw	3
#5	(corlantor):ti,ab,kw	0
#6	(S 16257):ti,ab,kw	3
#7	(S16257):ti,ab,kw	3
#8	(S 16260):ti,ab,kw	0
#9	(S16260):ti,ab,kw	0
#10	<b>(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)</b>	<b>57</b>
#11	#10 in Clinical Trials	55
#12	#10 in Technology Assessments	2

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczania badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Nie wykluczono badań w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 7, opis skali – aneks 12.2.<sup>3</sup>

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 7 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia arytmetyczna czasów stosowania leczenia w badaniach. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD).

Wyniki przedstawione w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisują prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2007. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.<sup>4</sup>

---

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination*, zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące iwabradyny.

Łącznie, we wszystkich przeszukanych pod kątem badań wtórnych bazach (w tym MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), odnaleziono 6 publikacji, z których 5 nie miało cech przeglądu systematycznego, zaś w 1 nie oceniano stosowania iwabradyny).

Ostatecznie nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania iwabradyny, o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych).

### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 10 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>5</sup>/PRISMA,<sup>6</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 1.

Dodatkowo po 02.05.2012 r. odnaleziono 1 publikację dotyczącą analizowanego problemu decyzyjnego (Bohm 2012).<sup>7</sup>

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 4 randomizowane badania kliniczne (10 publikacji).

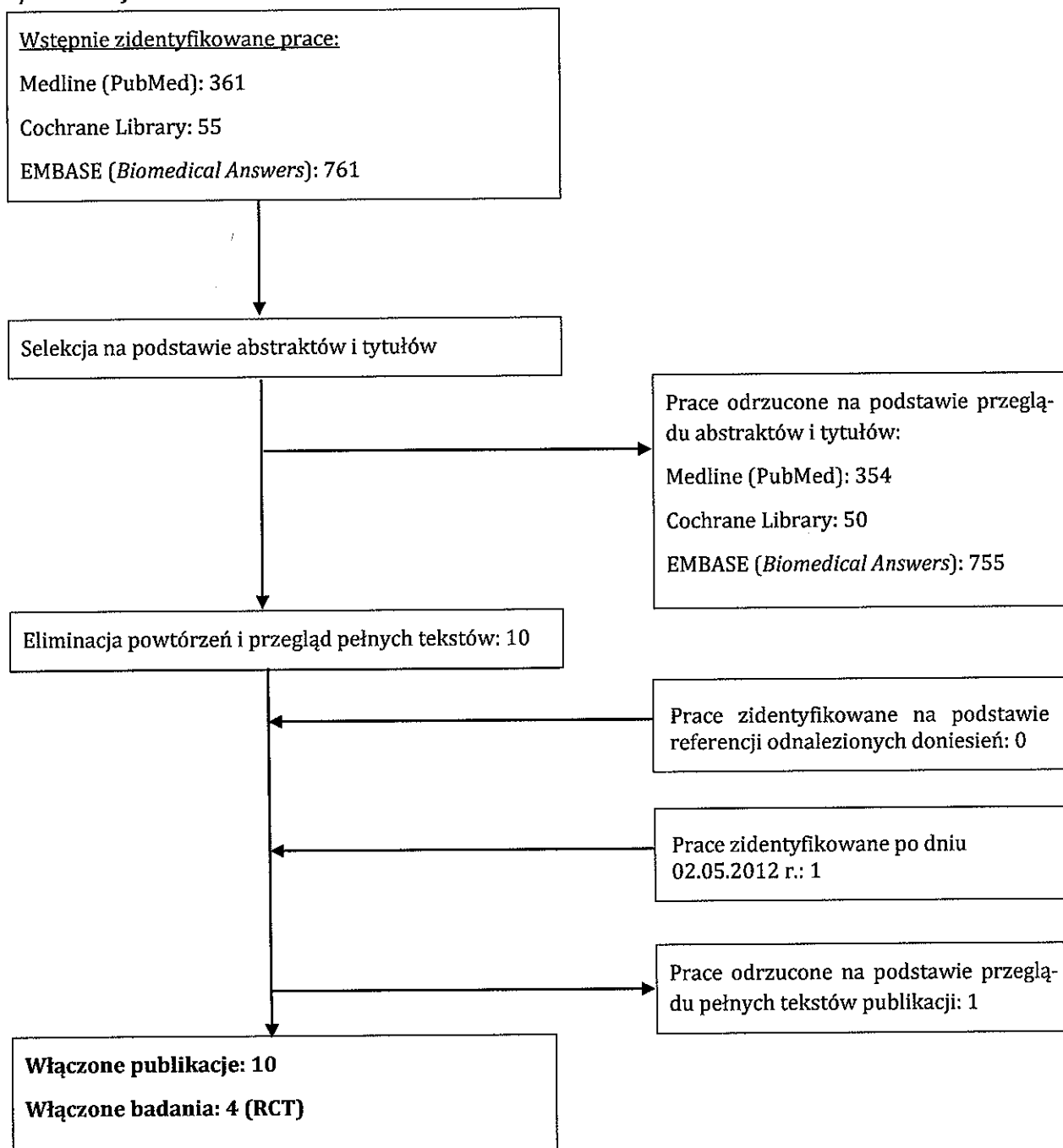
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

**Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM<sup>5</sup> /PRISMA<sup>6</sup>).**



#### 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano stosowanie iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca, były badaniami randomizowanymi. Badanie SHIFT<sup>8</sup> zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie CARVIVA HF<sup>9</sup> było badaniem otwartym, natomiast w badaniach Kanorski 2011<sup>10</sup> i Mansour 2011<sup>11</sup> nie podano informacji o zaślepieniu.

Badania SHIFT i CARVIVA HF miały charakter wieloośrodkowy. Badanie SHIFT przeprowadzono w 677 ośrodkach w 37 krajach, w tym w Polsce, natomiast badanie CARVIVA HF – w 3 ośrodkach we Włoszech. Badanie Mansour 2011 było badaniem jednośrodkowym przeprowadzonym w Egipcie. W publikacji dotyczącej badania Kanorski 2011 nie podano informacji o liczbie i lokalizacji ośrodków.

We wszystkich włączonych badaniach populację stanowili chorzy z niewydolnością serca. Do badania SHIFT włączono chorych ze spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków. Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwabradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

Badania przeprowadzono łącznie w grupie 6 834 chorych, spośród których 3 426 zostało randomizowanych do grup przyjmujących iwabradynę (2,5-7,5 mg dwa razy dziennie).

W badaniu SHIFT chorzy byli randomizowani do grupy przyjmujących iwabradynę (IVA) w dawce 5-7,5 mg dwa razy dziennie (N=3 268) lub grupy przyjmujących placebo (PLA, N=3 290). W badaniu CARVIVA HF chorych randomizowano do jednej z trzech grup: iwabradyny w dawce do 7,5 mg dwa razy dziennie (N=41), karwedilolu (KAR) w dawce do 25 mg dwa razy dziennie (N=38) oraz iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem (dawka iwabradyny do 5 mg/2xd, dawka karwedilolu do 12,5 mg/2xd; N=42). W badaniu Kanorski 2011 chorych randomizowano do grup iwabradyny 12,1 mg/d (N=44) i metoprololu 59,1 mg/d (N=56), natomiast w badaniu Mansour 2011 – do grup iwabradyny 2,5 mg/d-7,5 mg/2xd w skojarzeniu z leczeniem standardowym (N=30) oraz leczenia standardowego (N=23).

W badaniach SHIFT i CARVIVA HF początkowo stosowaną dawką iwabradyny była dawka 5 mg/2xd, którą po 2 tygodniach zwiększano do 7,5 mg/2xd. W badaniu SHIFT dawki nie zwiększano jeżeli częstość rytmu serca wynosiła  $\leq 60$  uderzeń/min, a w przypadku częstości rytmu serca  $< 50$  uderzeń/min lub wystąpienia objawów bradykardii, dawkę iwabradyny zmniejszano do 2,5 mg/2xd. W badaniu CARVIVA HF u chorych ze spoczynkową częstością rytmu serca  $< 45$  uderzeń/min dawkę iwabradyny modyfikowano w celu osiągnięcia częstości rytmu serca pomiędzy 50 a 60 uderzeń/min. W badaniu Ka-


norski 2011 początkowo stosowaną dawkę iwabradyny (5 mg/2xd) zwiększano w odstępach 2-4 tygodni do optymalnej dawki tolerowanej przez chorego. W badaniu Mansour 2011 iwabradynę podawano początkowo w dawce 2,5 mg/d przez 1 tydzień. Następnie dawkę zwiększano kolejno do: 2,5 mg/2xd (1 tydzień), 5 mg rano i 2,5 mg wieczorem (1 tydzień), 5 mg/2xd (1 tydzień), 7,5 mg rano i 3,75 mg wieczorem (1 tydzień) oraz 7,5 mg/2xd. Zwiększanie dawki było kontrolowane przez częstość rytmu serca chorych i tolerancję dawki poprzedniej. Dawka docelowa pozwalała osiągnąć częstość rytmu serca <70 uderzeń/min jeśli była dobrze tolerowana. W badaniu SHIFT, co najmniej 70% chorych stosowało dawkę 7,5 mg/2xd, w okresie po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

W badaniu CARVIVA HF w grupie iwabradyny oraz iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem większość chorych otrzymywała maksymalną zaplanowaną dawkę leku (w grupie iwabradyny – 36 chorych, 88%; w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem – 32 chorych, 76%). W grupie karwedilolu maksymalną dawkę leku otrzymywało 18 chorych (47%). W badaniu SHIFT średnia dawka iwabradyny po 28 dniach wynosiła 6,4 mg/2xd, zaś po 1 roku – 6,5 mg/2xd. W badaniu Kanorski 2011 średnia dawka dobową podczas trwania badania wynosiła 12,1 mg. W badaniu Mansour 2011 nie podano informacji o średniej dawce leku.

Mediana okresu obserwacji w badaniu SHIFT wynosiła 22,9 miesiąca. W badaniu Kanorski 2011 chorych obserwowano przez 6 miesięcy. W badaniu Mansour 2011 okres stosowania leczenia wynosił 3 miesiące, natomiast średni okres obserwacji chorych – 13,5 miesięcy. W badaniu CARVIVA HF chorych obserwowano przez 12 tygodni (faza właściwa badania), które były poprzedzone 3-tygodniową fazą optymalizacji dawki inhibitorów ACE i przerwania leczenia beta-adrenolitykami (w razie potrzeby) oraz 4-tygodniową fazą wstępną (ocena początkowa chorych po zoptymalizowaniu dawki inhibitorów ACE).

W badaniach SHIFT, CARVIVA HF oraz Kanorski 2011 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu SHIFT nie uwzględniono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli (N=6 505). W badaniu CARVIVA HF z analizy wykluczono 2 chorych, którzy przerwali badanie po randomizacji i u których nie oceniono skutków leczenia (dodatkowo częstość rytmu serca oceniano także w populacji *per protocol*, zgodnie z protokołem). W badaniu Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (założono liczebność populacji ITT).

Analizę bezpieczeństwa w badaniu SHIFT przeprowadzono dla populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku (N=6 492), natomiast w badaniu CARVIVA HF – w populacji ITT. W badaniach Kanorski 2011 i Mansour 2011 nie podano szczegółowych informacji o bezpieczeństwie analizowanych terapii.



---

W dostępnych publikacjach z badań klinicznych nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja (N)	Porównywane interwencje (N)
<b>SHIFT</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	677 ośrodków w 37 krajach (w tym w Polsce)	6 558 (w tym 480 chorych z Polski)*	mediana okresu obserwacji: 22,9 miesięcy	chorzy $\geq 18$ . roku życia z przewlekłą objawową niewydolnością serca i skurczową dysfunkcją lewej komory z rytmem zatokowym i spoczynkową częstością rytmu serca $\geq 70$ uderzeń/min pomimo standardowego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tygodnie, potem w dawce 7,5 mg/2xd,** N=3 268</li> <li>placebo, N=3 290</li> </ul>
<b>CARVIVA HF</b>	otwarte, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	3 ośrodki we Włoszech	123#	12 tygodni	chorzy w wieku od 18 do 90 lat z niewydolnością serca trwającą $\geq 12$ mies. (II-III wg NYHA) pomimo leczenia maksymalnymi dawkami inhibitorów ACE	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tygodnie, potem w dawce 7,5 mg/2xd,## N=41</li> <li>karwedilol w dawce 12,5 mg/2xd przez pierwsze 2 tygodnie, potem w dawce 25 mg/2xd,## N=38</li> <li>karwedilol 6,25 mg/2xd + iwabradyna 2,5/2xd przez pierwsze 2 tygodnie, potem karwedilol 12,5 mg/2xd + iwabradyna 5/2xd,## N=42</li> </ul>

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba osób w populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>Kanorski 2011</b>	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	bd	100	6 miesięcy	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna 12,1 mg/d† (6 mies.), n=44</li> <li>metoprolol 59,1 mg/d†† (6 mies.), n=56</li> </ul>
<b>Mansour 2011</b>	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	1 ośrodek w Egipcie	53	13,5 miesięcy	chorzy z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna 2,5 mg/d-7,5 mg/2xd (3 mies.), n=30</li> <li>brak leczenia iwabradyną (3 mies.), n=23</li> </ul>

\*do analizy skuteczności włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli), natomiast do analizy bezpieczeństwa – 6 492 chorych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku);

\*\*chyba że spoczynkowa częstość rytmu serca (ang. *heart rate*, HR) była  $\leq 60$  uderzeń/min; jeżeli częstość rytmu serca była pomiędzy 50 a 60 uderzeń/min, dawka iwabradyny była utrzymywana na poziomie 5 mg/2xd; jeżeli spoczynkowa częstość rytmu serca była  $< 50$  uderzeń/min lub chory miał objawy związane z bradykardią, dawkę zmniejszono do 2,5 mg/2xd;

#123 chorych spełniało kryteria włączenia do badania, ale 2 chorych (1 w grupie IVA i KAR i 1 w grupie KAR) przerwali badanie po randomizacji, a ponieważ nie oceniono u nich skutków leczenia, zostali wykluczeni z analizy statystycznej;

##chorzy, u których podczas okresu leczenia spoczynkowa częstość rytmu serca wyniosła  $< 45$  uderzeń/min, byli klasyfikowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem); u tych chorych dawka leków była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości docelowej rytmu serca pomiędzy 50 a 60 uderzeń na min;

† dawka początkowa iwabradyny 5 mg/2xd, średnia dawka dobową 12,1 mg;

†† dawka początkowa metoprololu 12,5 mg/d, średnia dawka dobową 59,1 mg.

**Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.**

Badanie	Szcze- gółowy proto- kół	Metody staty- styczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnie- nie liczeb- ności próby
<b>SHIFT</b>	tak	opisane	badanie sponsorowa- ne przez Servier, Francja	tak*	H: <i>brak danych</i>	tak
<b>CARVIVA HF</b>	tak	opisane	bd	tak**	H: <i>brak danych</i>	tak
<b>Kanorski 2011</b>	tak	opisane	bd	tak	H: <i>brak danych</i>	nie
<b>Mansour 2011</b>	tak	opisane	badanie sponsorowa- ne przez Wydział Lekarski Uniwersyte- tu w Ain Shams oraz Szpitale Uniwersytec- kie w Ain Shams	bd***	H: <i>brak danych</i>	tak

\* wszystkie analizy przeżycia wykonano na podstawie czasu do pierwszego zdarzenia wg analizy ITT; do analizy skuteczności włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli), natomiast do analizy bezpieczeństwa – 6 492 chorych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku);

\*\* również analiza *per protocol*;

\*\*\* w publikacji nie podano w jakiej populacji oceniano poszczególne punkty końcowe.

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.3 Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca charakteryzowały się umiarkowanie wysoką i umiarkowanie niską jakością. Żadne z badań nie otrzymało maksymalnej liczby punktów. Jakość badania SHIFT oceniono na 4 pkt., badania Mansour 2011 – na 2 pkt, natomiast badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 – na 1 pkt.

W badaniu SHIFT opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający.

Krytyczna ocena badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 wynika z braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu oraz braku opisu metod randomizacji. Dodatkowo opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania również uznano za niewystarczający.

W badaniu Mansour 2011 nie podano informacji o zaślepieniu, a opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 7. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
<b>SHIFT</b>	2	2	0	4	IIA
<b>CARVIVA HF</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	0	1	IIA
<b>Kanorski 2011</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	1	IIA
<b>Mansour 2011</b>	2	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	2	IIA

#### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

**Tabela 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>SHIFT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>niewydolność serca stopnia II, III lub IV wg NYHA przez <math>\geq 4</math> tygodnie, w stabilnym stanie klinicznym w odniesieniu do objawów niewydolności serca przez <math>\geq 4</math> ty-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub niedawno wykonana/zaplanowana rewaskularyzacja wieńcowa;</li> <li>ciężka pierwotna choroba zastawek;</li> <li>zaplanowany zabieg chirurgiczny wad zastawkowych serca;</li> <li>udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu w ciągu ostatnich 4 tygodni;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>godnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• optymalne i niezmienniane dawkowanie leków stosowanych w niewydolności serca od <math>\geq 4</math> tygodni;</li> <li>• udokumentowana hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• rytm zatokowy (potwierdzony w EKG) ze spoczynkową częstością rytmu serca <math>\geq 70</math> uderzeń/min;</li> <li>• dysfunkcja skurczowa lewej komory, z frakcją wyrzutową <math>\leq 35\%</math>, udokumentowana w ciągu ostatnich 3 miesięcy na podstawie EKG, wentrykulografii radioizotopowej, rezonansu magnetycznego, angiografii serca lub angiografii TK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czynne zapalenie mięśnia sercowego;</li> <li>• wrodzone wady serca;</li> <li>• planowany przeszczep serca;</li> <li>• terapia resynchronizująca serca rozpoczęta w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• rozrusznik serca ze stymulacją przedsionkową lub komorową (z wyjątkiem dwukomorowej) <math>&gt;40\%</math> czasu lub z progiem stymulacji przedsionków lub komór na poziomie 60 uderzeń/min;</li> <li>• stałe migotanie lub trzepotanie przedsionków;</li> <li>• zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia;</li> <li>• objawowe lub trwałe arytmie komorowe w wywiadzie jeżeli nie wszczepiono kardiowertera/defibrylatora;</li> <li>• kardiowersja/defibrylacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub przyjmowanie wybranych produktów wydłużających odstępowanie QT;</li> <li>• ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>&gt;180</math> mmHg lub DBP <math>&gt;110</math> mmHg);</li> <li>• spoczynkowe SBP <math>&lt;85</math> mmHg lub objawowe niedociśnienie;</li> <li>• umiarkowane lub ciężkie choroby wątroby, ciężka niewydolność nerek, niedokrwistość.</li> </ul>
<b>CARVIVA HF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-90 lat;</li> <li>• niewydolność serca stopnia II lub III wg NYHA zdiagnozowana od co najmniej 12 miesięcy, w stabilnym stanie klinicznym przez <math>\geq 3</math> tygodnie;</li> <li>• chorzy nieprzyjmujący beta-adrenolityków lub przyjmujący beta-adrenolityki w skojarzeniu z inhibitorem ACE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z rozrusznikiem serca ustawionym na <math>&gt;50</math> uderzeń/min;</li> <li>• wydolność wysiłkowa mierzona za pomocą 6MWT <math>&lt;100</math>m lub <math>&gt;400</math>m;</li> <li>• zmienność wyników wstępnego 6MWT o <math>\geq 10\%</math>;</li> <li>• ograniczenia funkcjonalne i ortopedyczne, które mogłyby pogorszyć wydajność podczas testów funkcjonalnych układu krążenia.</li> </ul>
<b>Kanorski 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła niewydolność serca stopnia III i choroba niedokrwienności serca i/lub nadciśnienie tętnicze stopnia III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzależnienie od alkoholu lub leków;</li> <li>• ostre epizody wieńcowe lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• wysiłkowa dławica piersiowa stopnia III lub IV;</li> <li>• migotanie lub trzepotanie przedsionków;</li> <li>• blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy;</li> <li>• przeprowadzony zabieg kardiochirurgiczny lub</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>procedura neurochirurgiczna;</li> <li>• niewydolność płuc, nerek lub wątroby;</li> <li>• nowotwór złośliwy;</li> <li>• zaburzenia autoimmunologiczne;</li> <li>• zaburzenia endokrynologiczne.</li> </ul>
<b>Mansour 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowa niewydolność serca stopnia III-IV wg NYHA i frakcja wyrzutowa &lt;40% udokumentowana na podstawie EKG;</li> <li>• kardiomiopatia rozstrzeniowa;</li> <li>• rytm zatokowy;</li> <li>• częstość rytmu serca &gt;70 uderzeń/min na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG w spoczynku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność serca stopnia I wg NYHA;</li> <li>• choroba wieńcowa;</li> <li>• znacząca reumatyczna wada zastawkowa serca;</li> <li>• choroba serca spowodowana nadczynnością tarczycy;</li> <li>• migotanie przedsionków;</li> <li>• ciężka niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny &gt;3 mg/dl;</li> <li>• ciężkie zaburzenia czynności wątroby.</li> </ul>

EKG – elektrokardiografia, TK – tomografia komputerowa, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*), DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*), 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minutes walking test*).

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych w poszczególnych grupach w badaniach pierwotnych.

We wszystkich włączonych badaniach populację stanowili chorzy z niewydolnością serca. Do badania SHIFT włączono chorych ze spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków. Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwabradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Średnia wieku chorych w badaniach SHIFT, CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 wynosiła odpowiednio 60,4 roku, 66,8 roku 60,9 roku oraz 49,2 roku. W badaniu Kanorski mężczyźni stanowili 50% chorych, natomiast w badaniach SHIFT, CARVIVA HF i

Mansour 2011 odpowiednio: 76, 68 i 60%. W badaniu SHIFT przedstawiciele rasy białej stanowili 89% populacji, a przedstawiciele rasy azjatyckiej – 8%.

W badaniach SHIFT, CARVIVA HF i Mansour 2011 tytoń podczas randomizacji paliło od 17 do 31 % chorych.

Wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) chorych w badaniu SHIFT wynosił średnio 28,0 kg/m<sup>2</sup>, chorych w badaniu CARVIVA HF – 26,7 kg/m<sup>2</sup>, natomiast chorych w badaniu Kanorski 2011 – 27,8 kg/m<sup>2</sup>.

Średnia częstość rytmu serca chorych wynosiła 79,9 uderzenia/min w badaniu SHIFT, 77,3 uderzenia/min w badaniu CARVIVA HF oraz 90,8 uderzenia/min w badaniu Mansour 2011.

Średnia wartość LVEF w badaniach wynosiła od 26,8% w badaniu CARVIVA HF do 30,8% w badaniu Mansour 2011.

Skurczowe ciśnienie krwi u chorych w badaniach miało średnią wartość od 121,7 mmHg do 124,6 mmHg (odpowiednio w badaniach SHIFT i CARVIVA HF), zaś rozkurczowe – od 75,4 mmHg do 100,9 mmHg (odpowiednio w badaniach CARVIVA HF i Kanorski 2011).

Niewydolność serca stopnia II wg NYHA stwierdzono u 49% chorych w badaniu SHIFT, 52% chorych w badaniu CARVIVA HF oraz 19% w badaniu Mansour 2011, zaś niewydolność serca stopnia III wg NYHA – odpowiednio u 50, 48 i 68% chorych. Do badań SHIFT i Mansour 2011 włączono również chorych z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA (w badaniu SHIFT stanowili oni jedynie 2% populacji, w badaniu Mansour 2011 – 13%).

Średni czas trwania niewydolności serca w badaniu SHIFT wynosił 42 miesiące. W badaniu CARVIVA HF czas ten był znacznie krótszy i wynosił średnio 13 miesięcy.

U większości chorych w badaniach SHIFT i CARVIVA HF występowała niewydolność serca z przyczyn niedokrwiennych (68% chorych w badaniu SHIFT i 81% chorych w badaniu CARVIVA HF).

U średnio 17-74% chorych występowało nadciśnienie, zaś u 25-54% – cukrzyca (odpowiednio w badaniu Mansour 2011 i CARVIVA HF). W badaniu SHIFT zawał mięśnia sercowego wystąpił u 56% chorych, udar mózgu – u 8%, migotanie lub trzepotanie przedsionków – u 8% chorych.

Podczas randomizacji beta-adrenolityki przyjmowało 89% chorych w badaniu SHIFT oraz 55% chorych w badaniu CARVIVA HF, inhibitory ACE – odpowiednio 79% i 95% chorych w badaniach, blokery receptora angiotensynowego – 14% i 5%, leki moczopędne – 83% i 83%, antyaldosteron – 60% i 40%, natomiast glikozydy nasercowe – 22% i 33%. W badaniu CARVIVA HF 96% chorych stosowało leki przeciwplytkowe/przeciwzakrzepowe, a 70% było leczonych statynami. W badaniu Mansour 2011 docelową dawkę inhibitorów ACE stosowało 70% chorych.

W badaniu SHIFT 3% chorych miało wszczepialny kardiowerter-defibrylator, zaś u 1% chorych stosowano terapię resynchronizacyjną.

Do najczęściej stosowanych beta-adrenolityków w czasie randomizacji należy karwedilol (40% chorych w badaniu SHIFT i 29% chorych w badaniu CARVIVA HF) oraz bisoprolol (23% chorych w badaniu SHIFT i 16% chorych w badaniu CARVIVA HF). W badaniu SHIFT bursztynian metoprololu przyjmowało 13% chorych, natomiast winian metoprololu – 10%. W badaniu CARVIVA HF metoprolol przyjmowało łącznie 10% chorych.

Średnia dawka karwedilolu, stosowana w czasie randomizacji w badaniach, wynosiła 15,7-25,0 mg/d (odpowiednio w badaniach Mansour 2011 i SHIFT), a bisoprololu 5,5-6,2 mg/d (odpowiednio w badaniach CARVIVA HF i SHIFT). W badaniu SHIFT bursztynian metoprololu stosowany był w średniej dawce 89,8 mg/d, zaś winian metoprololu – w średniej dawce 69,0 mg/d. W badaniu CARVIVA HF metoprolol stosowano w średniej dawce 66,7 mg/d.

W badaniu SHIFT optymalne dawki beta-adrenolityków podczas randomizacji przyjmowało 26% chorych, natomiast dawki  $\geq 50\%$  optymalnej dawki beta-adrenolityków – 56% chorych (dane dla chorych leczonych karwedilolem, bisoprololem, bursztynianem metoprololu, winianem metoprololu oraz nebiwololem).

Głównymi przyczynami nieoptymalnego dawkowania beta-adrenolityków (tj. nieosiągnięcia dawki docelowej) w badaniu SHIFT były: niedociśnienie (44%), zmęczenie (32%), duszność (14%) oraz zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (12%). Głównymi powodami nieprzyjmowania beta-adrenolityków w badaniu były natomiast: przewlekła obturacyjna choroba płuc (35%), niedociśnienie (18%) oraz astma (10%).

W badaniu Mansour 2011 średnie stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,2 mg/dl, średnie stężenie sodu – 137,5 mEq/l, średnie stężenie potasu – 3,9 mEq/l, natomiast średnie stężenie hemoglobiny – 11,3 g/dl. Tolerancja wysiłku wynosiła średnio 4,8 min, a wynik uzyskany przez chorych podczas wypełniania kwestionariusza jakości życia (*Minnesota Living With Heart Failure*) – 59,5 pkt.

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.



**Tabela 9. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.**

Badanie, grupa	Liczba- ność popula- cji, n	Wiek, śred- nia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa azjaty- cka, n (%)	Aktualne palenie tytoniu, n (%)	BMI, średnia (SD), kg/m <sup>2</sup>	Częstość rytmu serca, średnia (SD), uderze- nia/min	SBP, średnia (SD), mmHg	DBP, średnia (SD), mmHg	LVEF, średnia (SD), %
<b>SHIFT</b>											
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	60,7 (11,2)	2 462 (76)	2 879 (89)	268 (8)	541 (17)	28,0 (5,1)	79,7 (9,5)	122,0 (16,1)	75,7 (9,6)	29,0 (5,1)
PLA	3 264	60,1 (11,5)	2 508 (77)	2 892 (89)	264 (8)	577 (18)	28,0 (5,0)	80,1 (9,8)	121,4 (15,9)	75,6 (9,4)	29,0 (5,2)
<b>CARVIVA HF</b>											
IVA 7,5 mg/2xd	41	67,2 (9,5)	28 (68)	bd	bd	14 (34)	27,0 (3,3)	79,6 (11,2)	123,7 (12,8)	79,6 (11,2)	26,4 (4,7)
KAR 25 mg	38	66,7 (10,1)	26 (68)	bd	bd	10 (26)	26,8 (3,2)	76,7 (12,8)	125,4 (15,2)	74,8 (9,1)	26,0 (5,0)
IVA/KAR 5/12,5 mg/2xd	42	66,5 (9,2)	28 (67)	bd	bd	13 (31)	26,4 (3,0)	75,7 (12,5)	124,8 (12,9)	71,9 (8,6)	28,0 (4,8)
<b>Kanorski 2011</b>											
IVA 12,1 mg/d	44	62,9 (1,8)	20 (45)	bd	bd	bd	27,5 (0,5)	bd	bd	bd	bd
MET 59,1 mg/d	56	59,4 (1,3)	30 (54)	bd	bd	bd	28,2 (0,8)	bd	bd	bd	bd
<b>Mansour 2011</b>											
IVA 7,5 mg/2xd	30	47 (13)	18 (60)	bd	bd	8 (26)	bd	96 (15)	97 (15)	bd	† 32,1 (6,1)
PLA	23	52 (13)	14 (61)	bd	bd	3 (13)	bd	84 (10)	91 (5)	bd	29,0 (7,4)

IVA – iwabradyna; PLA – placebo; KAR – karwedilol; MET – metoprolol; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); † pomiar metodą Simpsona (dwuwymiarowy), metoda M-mode: w grupie iwabradyny 30,2 (5,6), w grupie kontrolnej 32,3 (6,2).

**Tabela 10. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, n	Stopień II wg NYHA, n (%)	Stopień III wg NYHA, n (%)	Stopień IV wg NYHA, n (%)	Czas trwania HF, średnia (SD), mies.	HF z przyczyn niedokrwiennych, n (%)	Zawał mięśnia sercowego, n (%)	Nadciśnienie, n (%)	Czas trwania nadciśnienia, średnia (SD), lata	Cukrzyca, n (%)	Udar mózgu, n (%)	Migotanie lub trzęsotanie przedsiłonek, n (%)
<b>SHIFT</b>												
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	1 585 (49)	1 605 (50)	50 (2)	42 (50,4)	2 215 (68)	1 829 (56)	2 162 (67)	bd	973 (30)	228 (7)	263 (8)
PLA	3 264	1 584 (49)	1 618 (50)	61 (2)	42 (50,4)	2 203 (67)	1 837 (56)	2 152 (66)	bd	1 006 (31)	295 (9)	259 (8)
<b>CARVIVA HF</b>					*					**		
IVA 7,5 mg/2xd	41	20 (49)	21 (51)	0 (0)	12,7 (6,6)	33 (80)	bd	31 (76)	bd	23 (58)	bd	bd
KAR 25 mg	38	22 (58)	16 (42)	0 (0)	12,0 (6,3)	32 (84)	bd	30 (79)	bd	21 (55)	bd	bd
IVA/KAR 5/12,5 mg/2xd	42	21 (50)	21 (50)	0 (0)	14,3 (6,0)	33 (79)	bd	28 (67)	bd	21 (50)	bd	bd
<b>Kanorski 2011</b>					†							
IVA 12,1 mg/d	44	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	9,8 (0,7)	bd	bd	bd
MET 59,1 mg/d	56	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	10,3 (1,2)	bd	bd	bd
<b>Mansour 2011</b>												
IVA 7,5 mg/2xd	30	7 (22)	22 (73)	1 (3)	bd	bd	bd	5 (17)	bd	8 (26)	bd	bd
PLA	23	3 (13)	14 (61)	6 (26)	bd	bd	bd	4 (17)	bd	5 (22)	bd	bd

HF – niewydolność serca; \*przy założeniu, że 1 m-c = 4 tyg. (wyniki w badaniu podano w postaci liczby tygodni); \*\*cukrzyca/zaburzenia metabolizmu glukozy; † czas trwania choroby niedokrwiennej serca: w grupie iwabradyny 85,2 (10,8), w grupie metoprololu 81,6 (8,4).

**Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.**

Badanie, grupa	Liczba- ność popula- cji, n	Leczenie beta- adrenoly- kami, n (%)	Leczenie inhibitora- mi ACE, n (%)	Leczenie ARB,* n (%)	Leczenie lekami moczopęd- nymi,** n (%)	Leczenie antyaldo- steronem, n (%)	Leczenie glikozyda- mi naser- cowymi, n (%)	Leczenie lekami przeciwrytmowy- mi/przeciwzakrz- epowymi, n (%)	Lecze- nie staty- nami, n (%)	Terapia resynchro- nizująca, n (%)	Wszcze- pialny kardiower- ter- defibryla- tor, n (%)
<b>SHIFT</b>											
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	2 897 (89)	2 565 (79)	455 (14)	2 719 (84)	1 981 (61)	706 (22)	bd	bd	28 (1)	92 (3)
PLA	3 264	2 923 (90)	2 551 (78)	472 (14)	2 695 (83)	1 941 (59)	710 (22)	bd	bd	44 (1)	115 (4)
<b>CARVIVA HF</b>											
IVA 7,5 mg/2xd	41	21 (51)	38 (93)	2 (5)	34 (83)	16 (39)	13 (32)	39 (95)	27 (66)	bd	bd
KAR 25 mg	38	22 (58)	38 (100)	1 (3)	32 (84)	14 (37)	12 (32)	37 (97)	29 (76)	bd	bd
IVA/KAR 5/12,5 mg/2xd	42	23 (55)	39 (93)	3 (7)	35 (83)	19 (45)	15 (36)	40 (95)	29 (69)	bd	bd
<b>Kanorski 2011</b>											
IVA 12,1 mg/d	44	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MET 59,1 mg/d	56	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Mansour 2011</b>											
IVA 7,5 mg/2xd	30	bd	†	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	23	bd	17 (74)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\*antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*); \*\*z wyjątkiem antyaldosteronu; † odsetki chorych stosujących dawkę docelową inhibitorów ACE.

**Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.**

Badanie, grupa	Liczba- ność popula- cji, n	Leczenie karwedilo- lem, n (%)	Leczenie bursztynia- nem meto- prololem, n (%)	Leczenie winianem metoprolo- lu, n (%)	Leczenie nebiwolo- lem, n (%)	Dawka karwedilo- lu, średnia (SD), mg/d	Dawka bisoprolo- lu, średnia (SD), mg/d	Dawka bursz- tynianu me- toprolole- lu, średnia (SD), mg/d	Dawka winianu metoprolo- lu, średnia (SD), mg/d	Dawka nebiwolo- lu, średnia (SD), mg/d
<b>SHIFT</b>										
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	1 323 (41)	399 (12)	303 (9)	100 (3)	25,0 (17,8)	6,2 (3,3)	90,2 (59,9)	66,8 (47,4)	5,9 (2,8)
PLA	3 264	1 281 (39)	416 (13)	315 (10)	98 (3)	25,0 (17,7)	6,2 (3,4)	89,5 (60,0)	71,2 (47,4)	5,9 (3,0)
<b>CARVIVA HF</b>			leczenie metoprololem					dawka metoprolole		
IVA 7,5 mg/2xd	41	12 (29)	6 (15)	3 (2)	bd	24,5 (17,0)	6,7 (2,7)	58,3 (28,8)		bd
KAR 25 mg	38	10 (26)	7 (18)	5 (13)	bd	23,7 (18,8)	5,4 (2,9)	70 (35,6)		bd
IVA/KAR 5/12,5 mg/2xd	42	13 (31)	6 (14)	4 (10)	bd	25,5 (16,0)	5,0 (2,6)	56,2 (31,4)		bd
<b>Kanorski 2011</b>										
IVA 12,1 mg/d	44	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
MET 59,1 mg/d	56	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Mansour 2011</b>										
IVA 7,5 mg/2xd	30	bd	bd	bd	bd	18,0 (13,6)	bd	bd	bd	bd
PLA	23	bd	bd	bd	bd	12,8 (10,0)	bd	bd	bd	bd

**Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniu SHIFT - dawkowanie beta-adrenolityków.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Leczenie optymalnymi dawkami beta-adrenolityków,* n (%)	Leczenie dawkami $\geq 50\%$ optymalnej dawki beta-adrenolityków,* n (%)
<b>SHIFT</b>			
IVA 7,5 mg	3 241	743 (26)	1 581 (56)
PLA	3 264	745 (26)	1 600 (56)

\*dotyczy chorych leczonych karwedilolem, bisoprololem, bursztynianem metoprololu, winianem metoprololu oraz nebiwolelem.

**Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Mansour 2011 - historia medyczna i parametry kliniczne.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD), mg/dl	Stężenie sodu w surowicy, średnia (SD), mEq/l	Stężenie potasu w surowicy, średnia (SD), mEq/l	Stężenie hemoglobiny, średnia (SD), g/dl	Tolerancja wysiłku, min	Jakość życia, wynik MLWHF
<b>Mansour 2011</b>							
IVA 7,5 mg/2xd	30	1,2 (0,2)	136,8 (2,4)	3,8 (0,4)	11,4 (1)	5,5 (4,4)	58,8 (7,2)
PLA	23	1,3 (0,3)	138,5 (3,9)	4,0 (0,17)	11,2 (1,4)	3,8 (2,7)	60,3 (5,5)

MLWHF - kwestionariusz jakości życia *Minnesota Living With Heart Failure*.

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tabela 15. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>SHIFT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych otrzymujących co najmniej 50% docelowej dawki dobowej beta-adrenolityków podczas randomizacji;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li> <li>• hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z powodu niewydolności serca;</li> <li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>• ocena ogólna wg chorego i lekarza;</li> </ul> <p>pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>CARVIVA HF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dystans w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>• maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym sercowo-płucnym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> </ul> <p>pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>• inne parametry fizjologiczne i funkcjonalne.</li> </ul>
<b>Kanorski 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany parametrów dotyczących ciśnienia tętniczego krwi;</li> <li>• zmiany parametrów krążeniowo-oddechowe;</li> <li>• zmiany parametrów echokardiograficzne;</li> <li>• zmiany parametrów związanych z testem wysiłkowym.</li> </ul>	
<b>Mansour 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany parametrów echokardiograficznych;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz <i>Minnesota Living With Heart Failure</i>);</li> <li>• tolerancja wysiłku.</li> </ul>	

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny wykluczenia chorych z badania SHIFT, CARVIVA HF i Mansour 2011 zestawiono w poniższej tabeli. W badaniach SHIFT i CARVIVA HF nie podano odsetka chorych, którzy ukończyli badania.

W badaniu Kanorski 2011 nie podano liczby chorych wykluczonych z badania ani liczby chorych, którzy je ukończyli.

W badaniu CARVIVA HF 2 chorych – 1 w grupie IVA i KAR i 1 w grupie KAR – przerwało badanie po randomizacji (u tych chorych nie oceniono skutków leczenia i zostali oni wykluczeni z analizy statystycznej).

Z badania SHIFT z grupy IVA wykluczono więcej chorych niż z grupy PLA – 682 (21%) vs 605 (21%) chorych i różnica była istotna statystycznie (HR=1,14 [95%CI: 1,02; 1,27], p=0,017\*). Zgodę na udział w badaniu wycofało 73 chorych w grupie IVA i 58 chorych w grupie PLA, a z obserwacji utracono 2 chorych w grupie leczonych IVA i 1 chorego w grupie przyjmujących PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leczenia raportowano u 14% chorych w grupie IVA i 13% chorych w grupie PLA w analizie bezpieczeństwa (bradykardia była przyczyną trwałego wykluczenia z badania u 48 chorych w grupie IVA i u 10 w grupie PLA). Zgony wystąpiły u 16% chorych w grupie leczonych IVA i 17% chorych w grupie przyjmujących PLA (analiza skuteczności). Analizę odsetka chorych, którzy przerwali badanie SHIFT z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.1.2, a analizę zgonów – w rozdziale 5.1.2.

**Tabela 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).**

Badanie, grupa	Ran- domi- zowani	Wyco- fanie zgody	Utrata z obser- wacji	Zgony	Zdarzenia niepo- żądane	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
<b>SHIFT</b>					*	**
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	73 (2)	2 (<1)	503 (16)	467 (14), N=3 232	bd
PLA	3 264	58 (2)	1 (<1)	552 (17)	416 (13), N=3 260	bd
<b>CARVIVA HF</b>						
IVA 7,5 mg/2xd	41	0 (0)	bd	bd	bd	bd
KAR 25 mg/2xd	38	1 (3)	bd	bd	bd	bd
IVA/KAR 5/12,5 mg/2xd	42	1 (2)	bd	bd	bd	bd
<b>Mansour 2011</b>				***		†
IVA 7,5 mg/2xd	30	bd	bd	3 (10)	bd	27 (90)
PLA	23	bd	bd	3 (13)	bd	23 (100)

\* W publikacji autorzy nie wskazali przyczyn różnic w liczbie chorych którzy przerwali badanie.

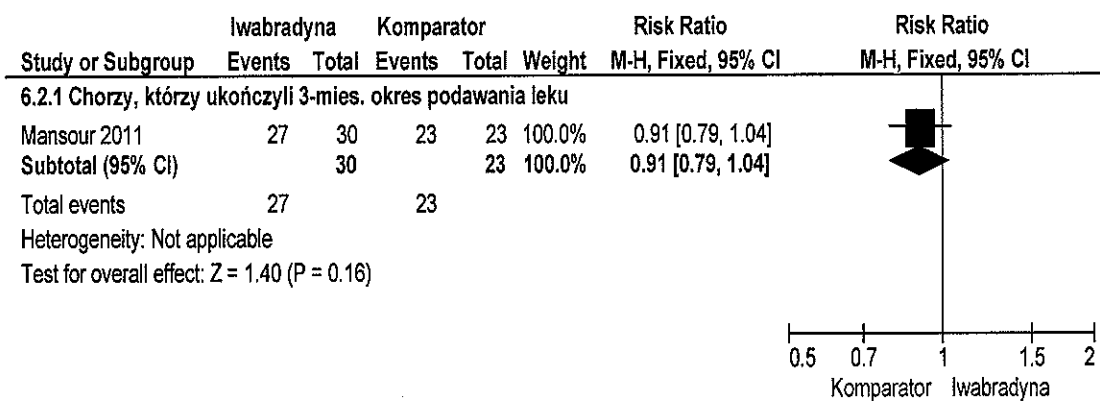
\* prowadzące do wycofania leczenia; bradykardia była przyczyną trwałego wykluczenia z badania u 48 (1%) chorych w grupie IVA i u 10 (<1%) w grupie PLA;  
 \*\* z badania SHIFT wykluczono 682 (21%) chorych w grupie IVA i 605 (21%) w grupie PLA (HR=1,12 [95%CI: 1,02; 1,27], p=0,017);  
 \*\*\* w grupie iwabradyny przyczynami zgonu były: zaostrzenie niewydolności serca (n=2) oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej komplikujący zakażenie wirusem grypy H1M1 (n=1), w grupie kontrolnej wszystkie zgony wystąpiły z powodu zaostrzenia niewydolności serca;  
 † chorzy, którzy ukończyli 3-miesięczny okres podawania leku.

W badaniu Mansour 2011 zbliżone odsetki chorych z grup iwabradyny i kontrolnej ukończyły 3-miesięczny okres podawania leku (RR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,04], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,23; 0,03], p=ns; NNT=na).

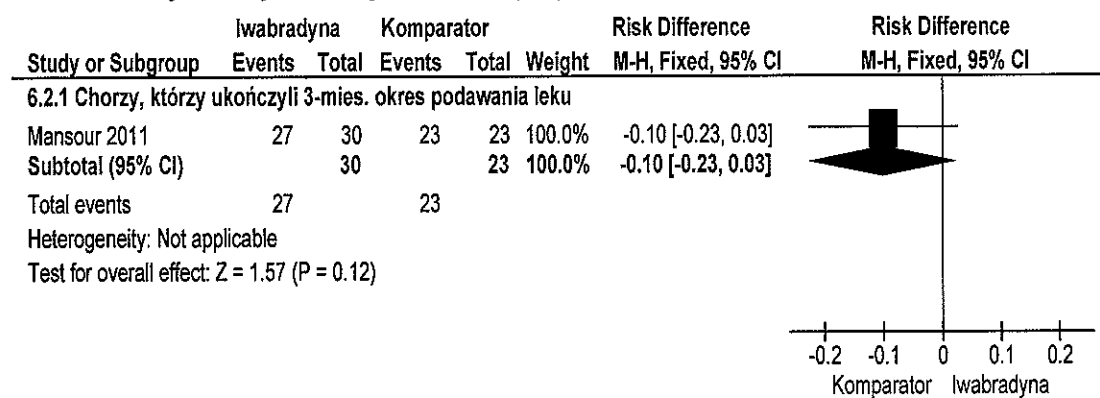
**Tabela 17. Chorzy, którzy ukończyli 3-miesięczny okres podawania leku w badaniu Mansour 2011.**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mansour 2011	30/23	0,91 [0,79; 1,04]	ns	-0,10 [-0,23; 0,03]	ns	na

**Rysunek 2. Chorzy, którzy ukończyli badania (RR).**



**Rysunek 3. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).**





## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 4 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

W niniejszej analizie oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, punkty końcowe oceniane jako pierwszorzędowe w badaniach klinicznych włączonych do analizy oraz redukcję częstości rytmu serca (punkt końcowy związany z mechanizmem działania iwabradyny).

Uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;
- złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończona zgonem;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z powodu niewydolności serca;
- hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;
- hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;
- hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;
- ocena ogólna wg chorego i lekarza;
- redukcja częstości rytmu serca;
- dystans w wysiłkowym teście 6-minutowego marszu;
- maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym sercowo-płucnym;
- jakość życia.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono osobno ze względu na różnice w charakterystyce populacji chorych. Do badania SHIFT włączono chorych z niewydolnością serca i spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków. Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwioną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwa-

bradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Przeprowadzenie metaanalizy uniemożliwione jest także z powodu raportowania różnych punktów końcowych w badaniach.

W badaniach SHIFT, CARVIVA HF oraz Kanorski 2011 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu SHIFT nie uwzględniono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli (N=6 505). W badaniu CARVIVA HF z analizy wykluczono 2 chorych, którzy przerwali badanie po randomizacji i u których nie oceniono skutków leczenia (dodatkowo częstość rytmu serca oceniano także w populacji *per protocol*, zgodnie z protokołem). W badaniu Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (założono liczebność populacji ITT).

Skuteczność iwabradyny w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę (zgodnej z zalecanym wskazaniem) analizowano w rozdziale 0.

### **5.1 Skuteczność w badaniu SHIFT – populacja całkowita**

Do analizy skuteczności w badaniu SHIFT włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 22,9 miesiąca.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniu SHIFT.

**Tabela 18. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: złożone punkty końcowe.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, n (%)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończona zgonem, n (%)
<b>SHIFT</b>			
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	793 (24)	825 (25)
PLA	3 264	937 (29)	979 (30)

**Tabela 19. Analiza skuteczności – zestawienie wyników c.d.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	Zgon z powodu niewydolności serca, n (%)	Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, n (%)	Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)
<b>SHIFT</b>							
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	503 (16)	449 (14)	113 (3)	1 231 (38)	514 (16)	997 (30)
PLA	3 264	552 (17)	491 (15)	151 (5)	1 356 (42)	672 (21)	1 122 (34)

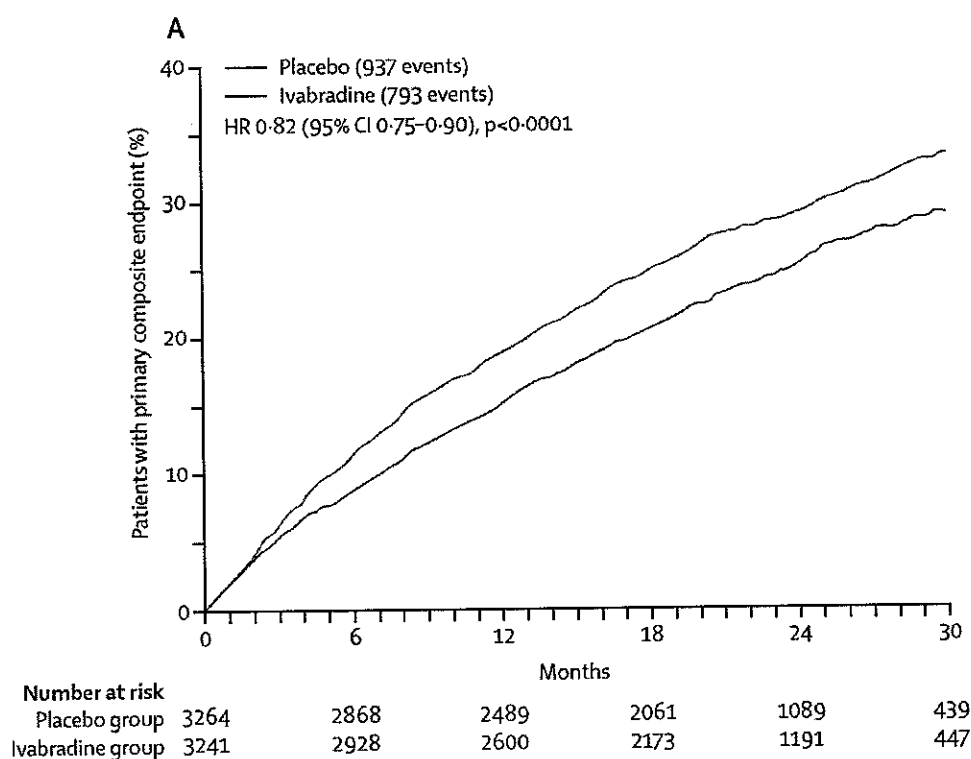
**Tabela 20. Analiza skuteczności – zestawienie wyników c.d.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA, n (%)	Poprawa oceny ogólnej wg chorego, n (%)	Poprawa oceny ogólnej wg lekarza, n (%)
<b>SHIFT</b>				
IVA 7,5 mg/2xd	3 241	887 (28)/3 168	2 118 (72)/2 942	1 888 (61)/3 095
PLA	3 264	776 (24)/3 233	2 017 (68)/2 966	1 772 (57)/3 109

### 5.1.1 Złożone punkty końcowe

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszało o 18% częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90],  $p<0,0001$ ).

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (źródło: SHIFT).



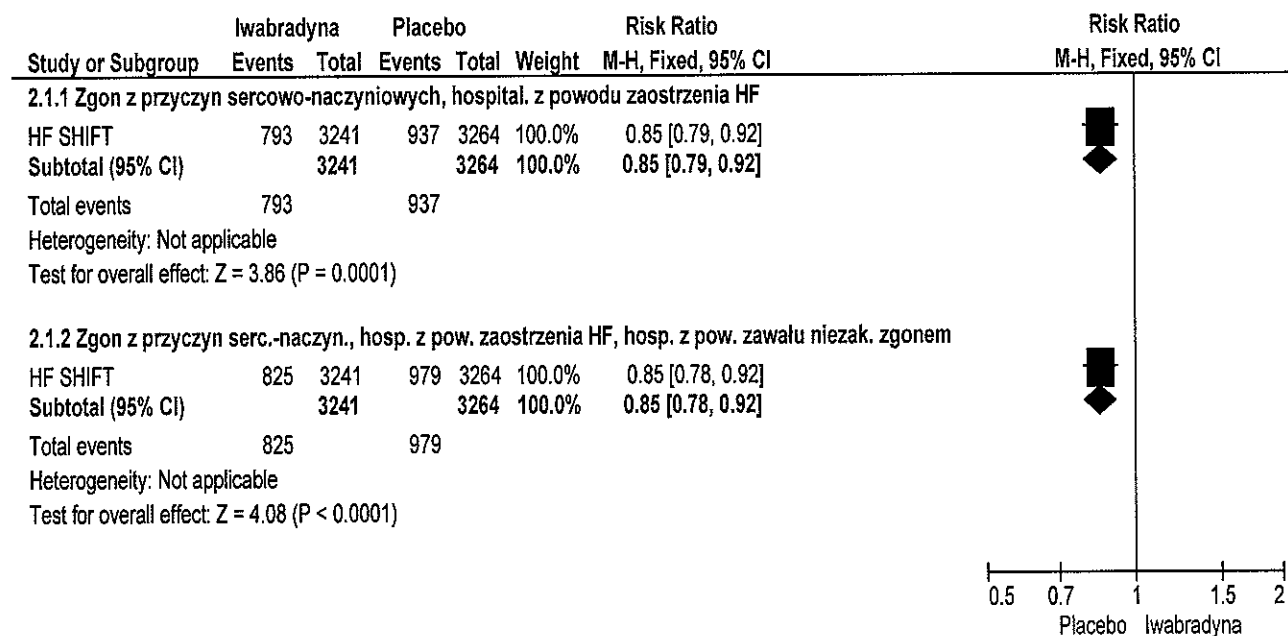
Wyniki badania SHIFT wykazały, że **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca** (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92],  $p=0,0001$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02],  $p=0,0001$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=24 [95%CI: 16; 48]).

W grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występował **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem** (RR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,92],  $p<0,0001$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,02],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=23 [95%CI: 15; 43]).

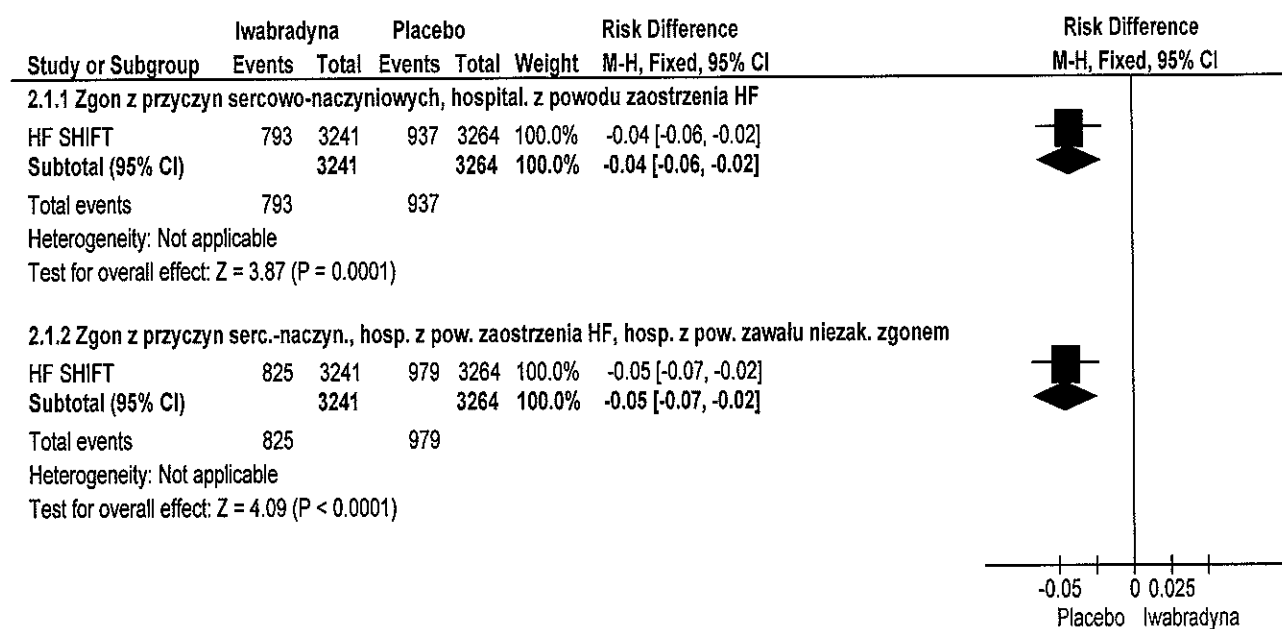
**Tabela 21. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	1	3241/3264	0,85 [0,79; 0,92]	0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0001	24 [16; 48]
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończono zgonem	1	3241/3264	0,85 [0,78; 0,92]	<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,02]	<0,0001	23 [15; 43]

**Rysunek 5. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RR).**



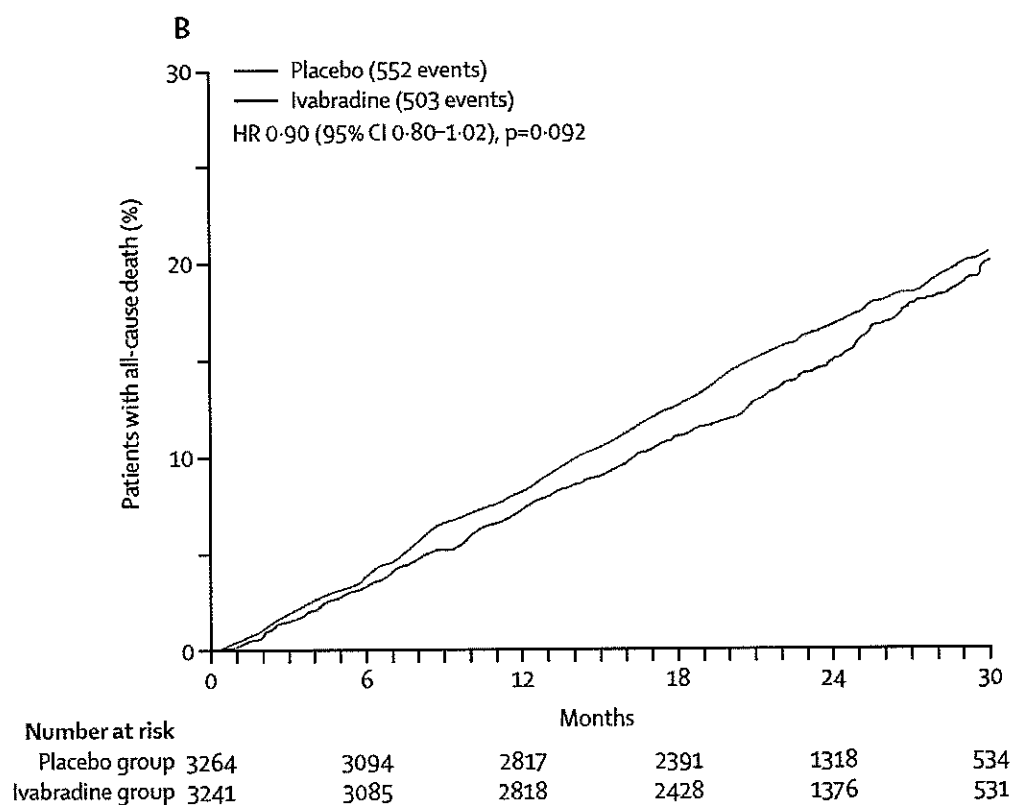
**Rysunek 6. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RD).**



### 5.1.2 Zgony

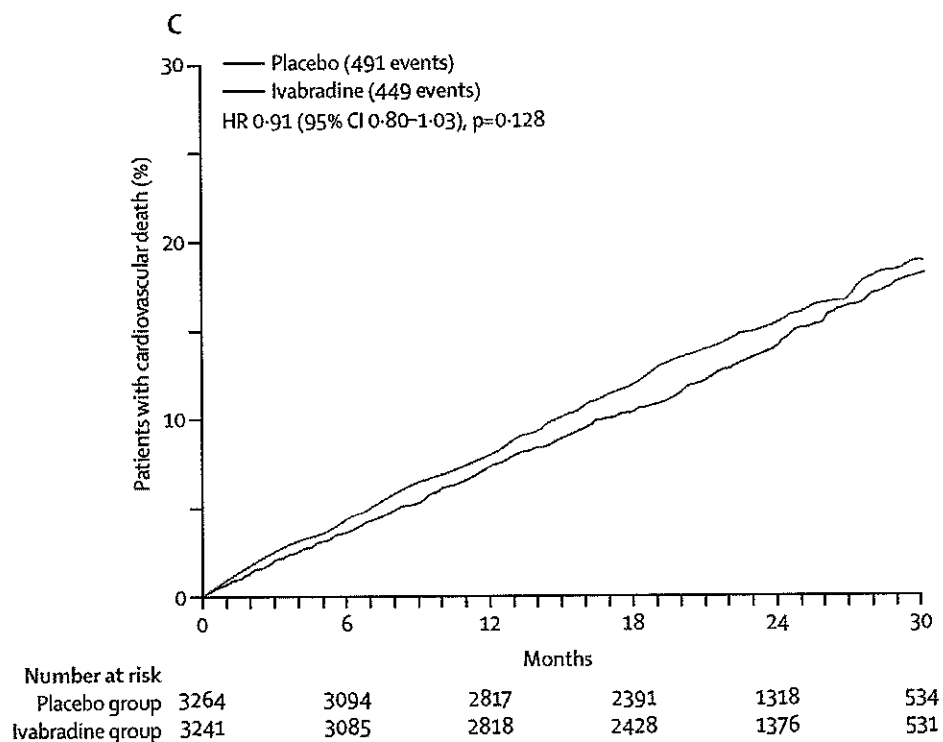
W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 10% częstość występowania zgonu niezależnie od przyczyny w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,02], p=0,092).

Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (źródło: SHIFT).



W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 9% częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03], p=0,128).

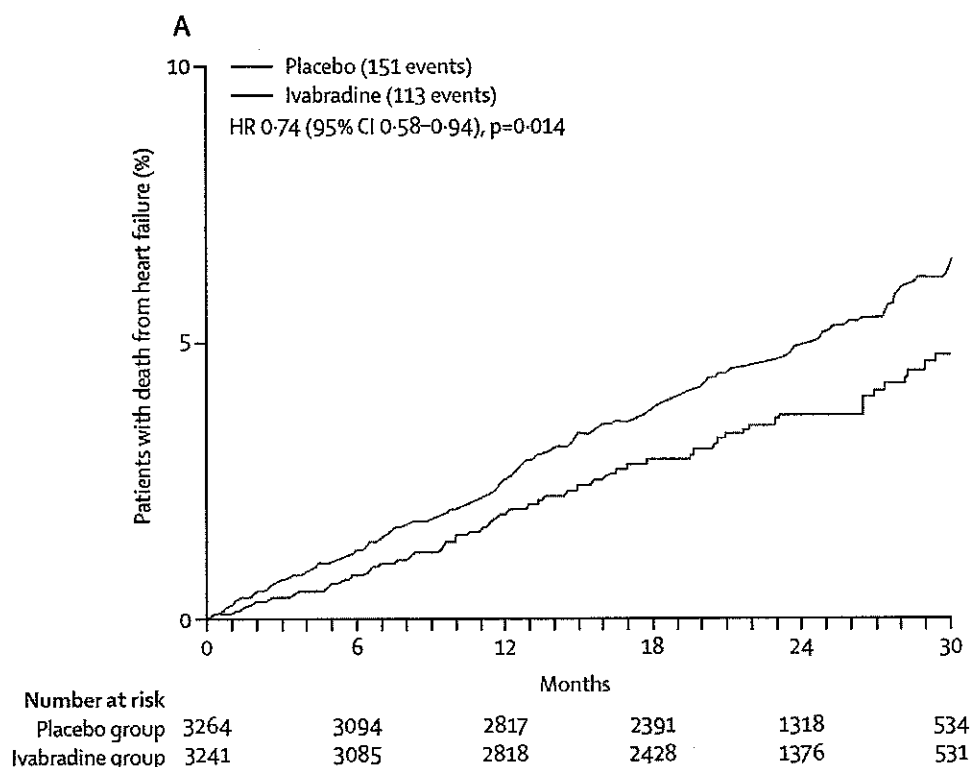
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (źródło: SHIFT).



W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło częstość występowania zgonu z powodu niewydolności serca. Redukcja o 26% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,014).



Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z powodu niewydolności serca (źródło: SHIFT).



Wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny istotnie statystycznie zmniejszało częstość występowania **zgonu z powodu niewydolności serca** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo (RR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p=0,02; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], p=0,02; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=88 [95%CI: 48; 552]).

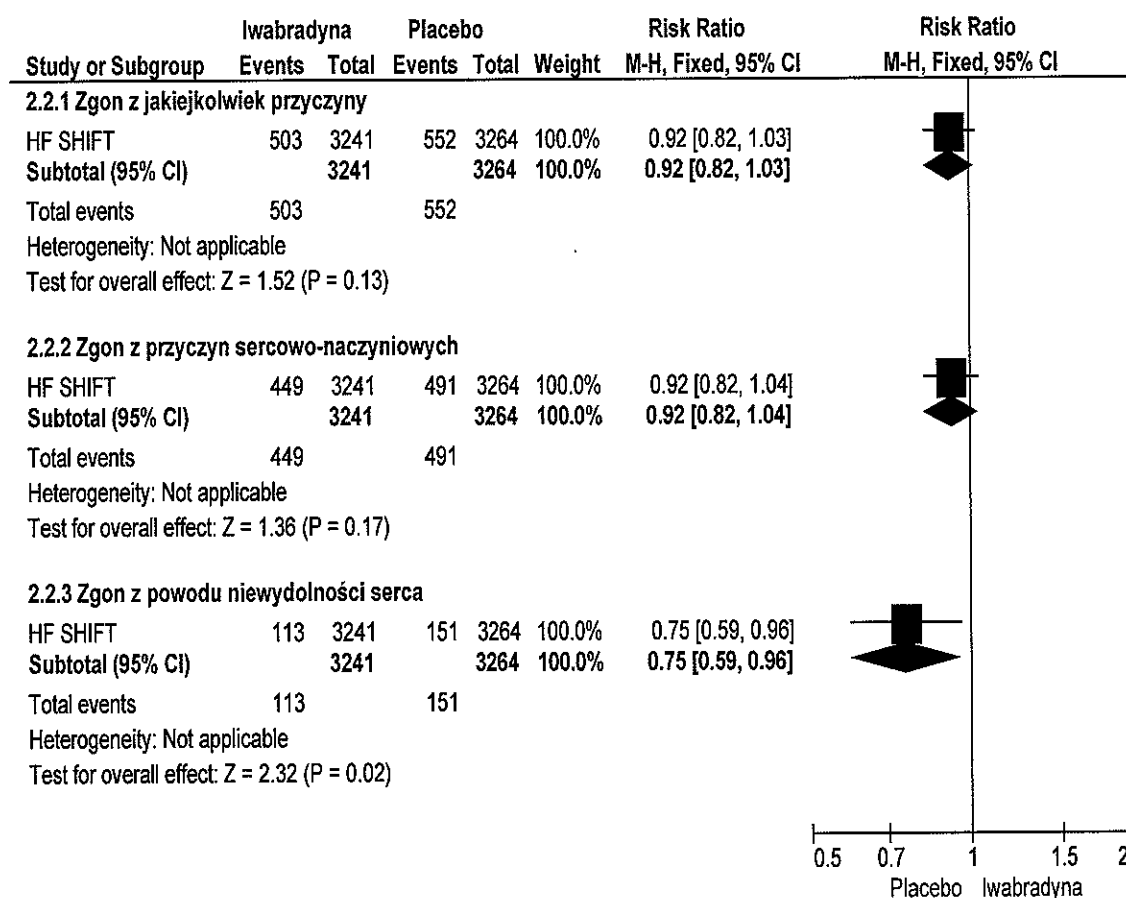
Częstości występowania zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym z powodu niewydolności serca) były porównywalne w grupach iwabradyny i placebo (odpowiednio: RR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,004], p=ns; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=na oraz RR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=na).

**Tabela 22. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zgony.**

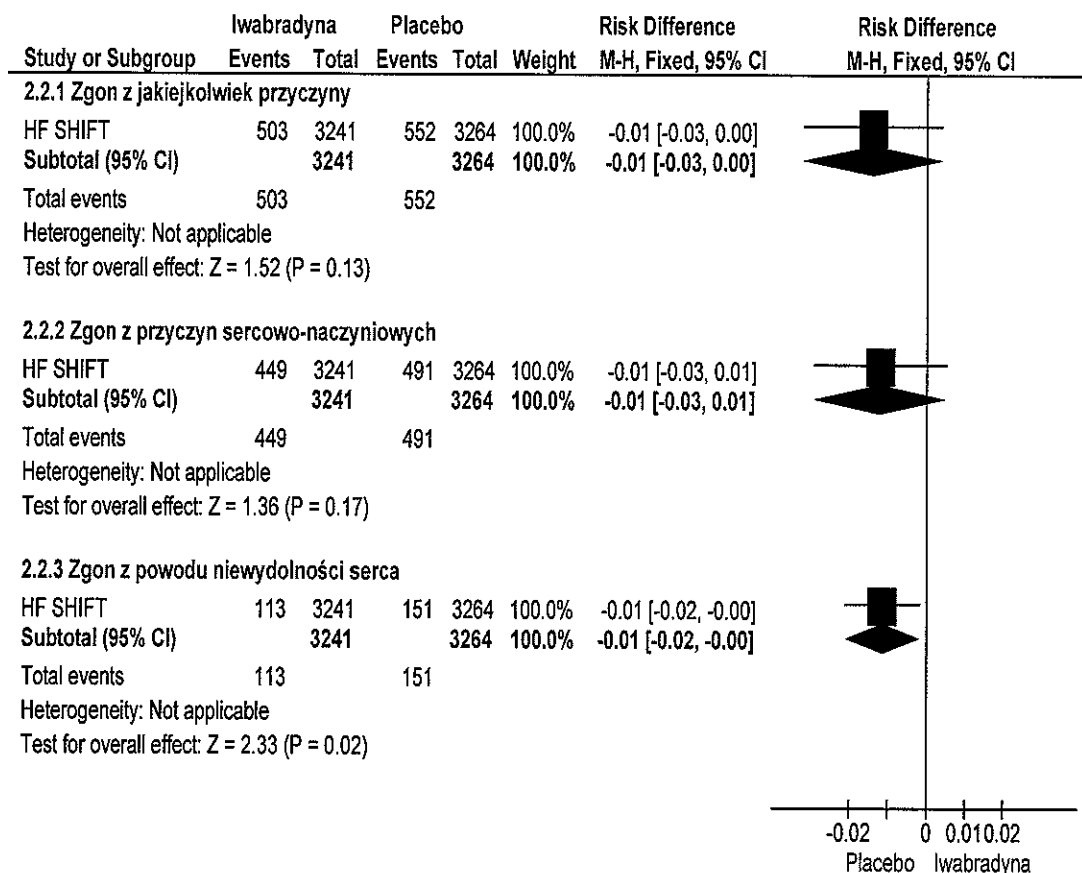
Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon niezależnie od przyczyny	1	3241/3264	0,92 [0,82; 1,03]	ns	-0,01 [-0,03; 0,004]	ns	na
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*	1	3241/3264	0,92 [0,82; 1,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zgon z powodu niewydolności serca	1	3241/3264	0,75 [0,59; 0,96]	0,02	-0,01 [-0,02; -0,002]	0,02	88 [48; 552]

\*jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych klasyfikowano każdy zgon, dla którego nie została jednoznacznie ustalona inna przyczyna.

**Rysunek 10. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zgony (RR).**



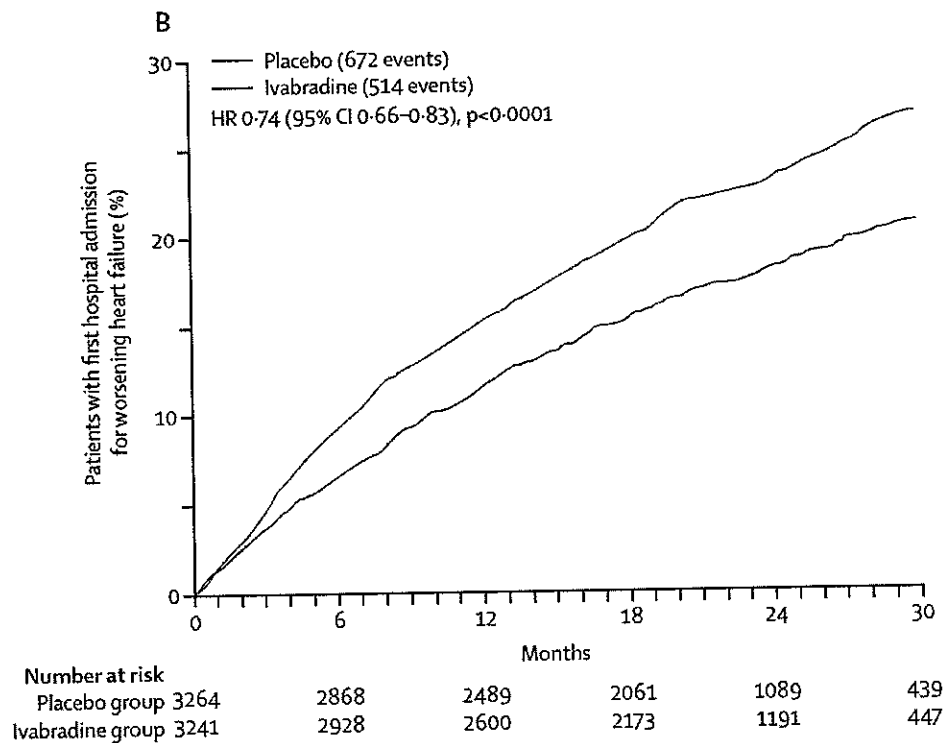
**Rysunek 11. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zgony (RD).**



### 5.1.3 Hospitalizacje

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 26% częstość występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83], p<0,0001).

Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (źródło: SHIFT).

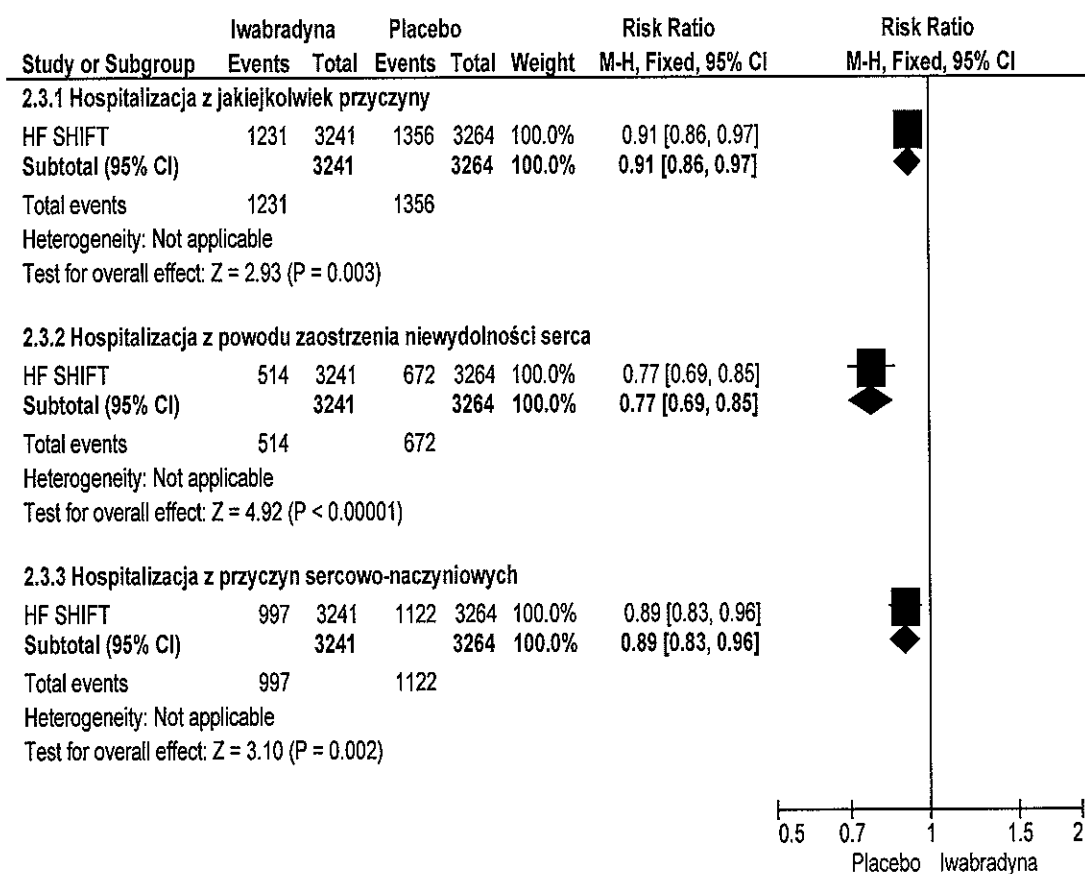


Wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny w porównaniu z placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania **hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny** (RR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,003; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,003; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=29 [95%CI: 17; 85]), **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca** (RR=0,77 [95%CI: 0,69; 0,85], p<0,00001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], p<0,00001; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=22 [95%CI: 16; 36]) oraz **hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych** (RR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96]; p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,002; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=28 [95%CI: 17; 75]).

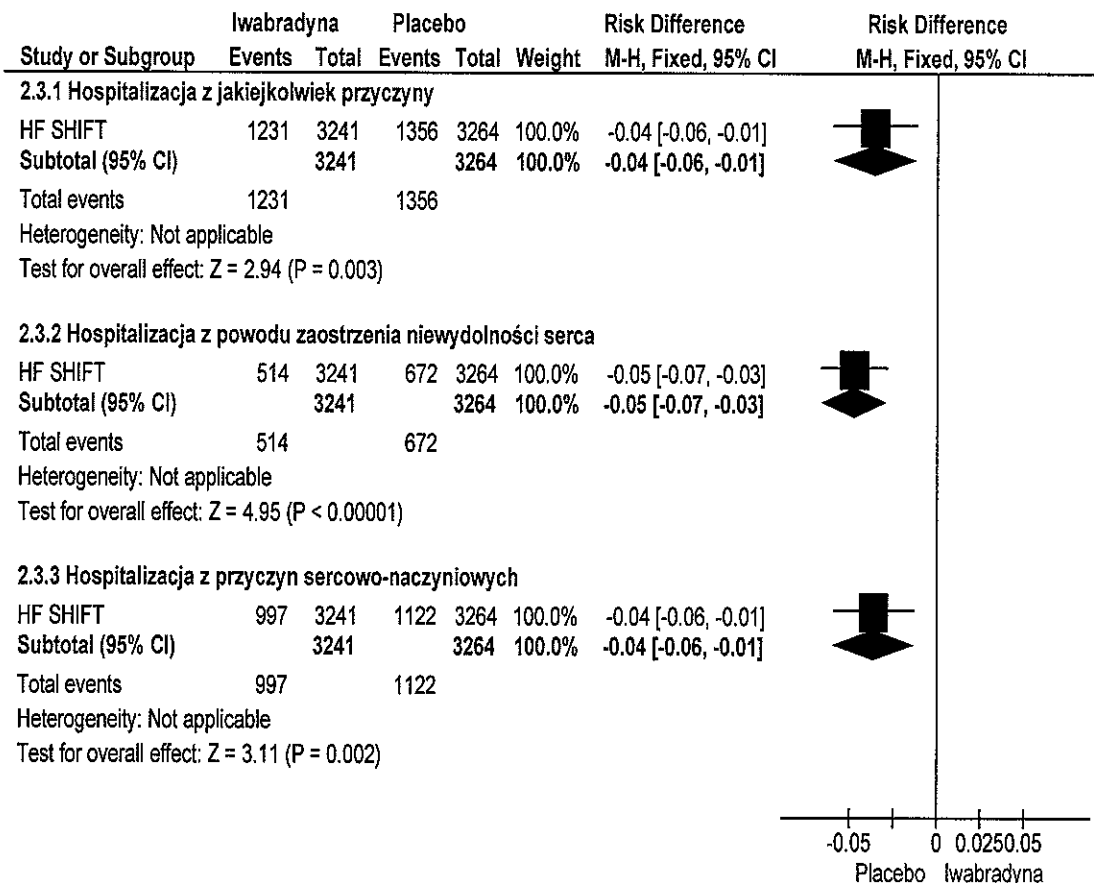
**Tabela 23. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1	3241/3264	0,91 [0,86; 0,97]	0,003	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,003	29 [17; 85]
hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	1	3241/3264	0,77 [0,69; 0,85]	<0,00001	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,00001	22 [16; 36]
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	1	3241/3264	0,89 [0,83; 0,96]	0,002	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,002	28 [17; 75]

**Rysunek 13. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RR).**



**Rysunek 14. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RD).**



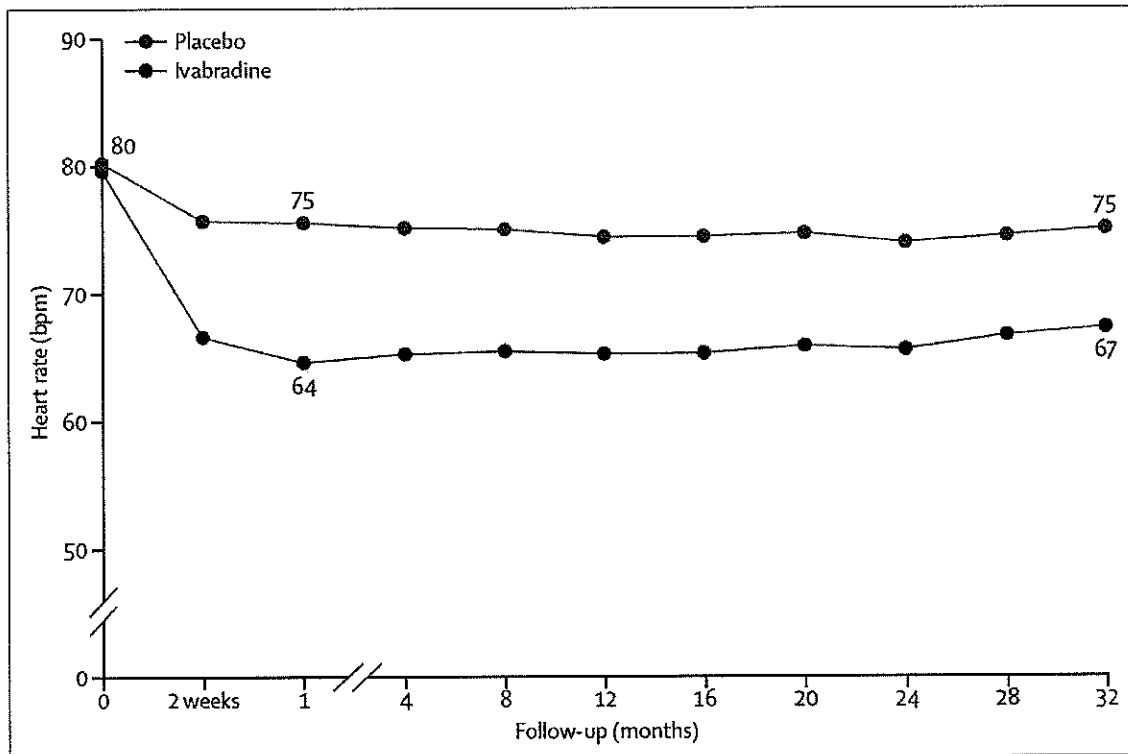
#### 5.1.4 Redukcja częstości rytmu serca

W badaniu SHIFT po 28 dniach terapii częstość rytmu serca w grupie iwabradyny zmniejszyła się średnio o 15,4 (SD=10,7) uderzenia/min. Po skorygowaniu o wynik w grupie placebo redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny wynosiła 10,9 [95%CI: 10,4; 11,4] uderzenia/min.

Po 1 roku terapii redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny po skorygowaniu o wynik w grupie placebo wynosiła 9,1 [95%CI: 8,5; 9,7] uderzenia/min, zaś na koniec badania (do 32 miesięcy) – 8,1 [95%CI: 7,5; 8,7] uderzenia/min.

Zmiany częstości rytmu serca w grupie iwabradyny i grupie placebo w trakcie trwania obserwacji przedstawiono poniżej.

Rysunek 15. Średnia częstość rytmu serca w grupach iwabradyny i placebo w badaniu SHIFT (źródło: SHIFT).



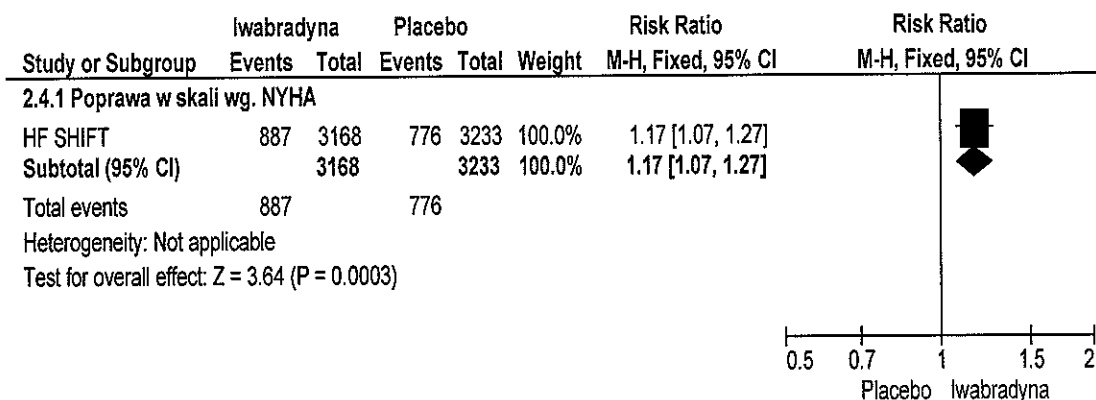
### 5.1.5 Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA

Wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo raportowano **poprawę stopnia niewydolności serca wg NYHA** (RR=1,17 [95%CI: 1,07; 1,27], p=0,0003; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,0003; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=26 [95%CI: 17; 55]).

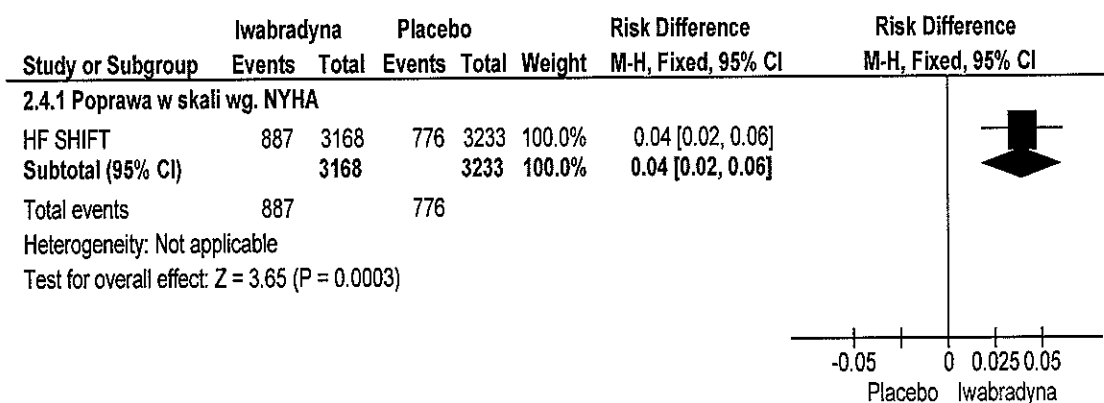
Tabela 24. Wyniki badania SHIFT - iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	1	3168/3233	1,17 [1,07; 1,27]	0,0003	0,04 [0,02; 0,06]	0,0003	26 [17; 55]

**Rysunek 16. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR).**



**Rysunek 17. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RD).**



### 5.1.6 Ocena ogólna wg chorego i lekarza

W badaniu SHIFT ocena ogólna samopoczucia chorego była dokonywana zarówno przez chorego, jak i przez lekarza.

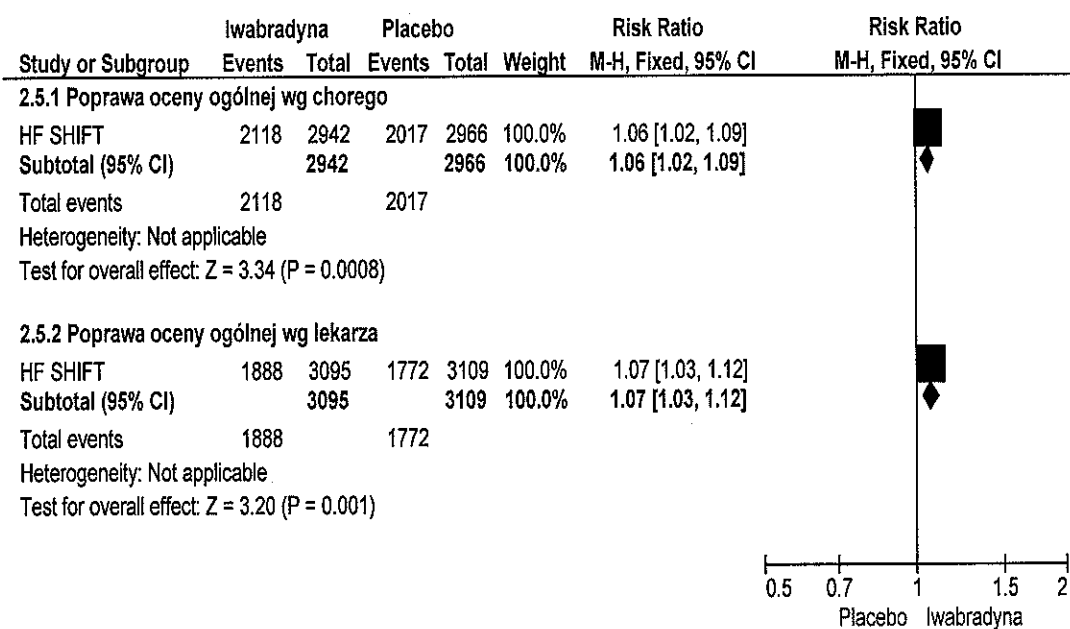
Wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowała **poprawa oceny ogólnej wg chorego** (RR=1,06 [95%CI: 1,02; 1,09], p=0,0008; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,0008; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=26 [95%CI: 16; 61]) oraz **poprawa oceny ogólnej wg lekarza** (RR=1,07 [95%CI: 1,03; 1,12], p=0,001; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,001; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=25 [95%CI: 16; 65]).



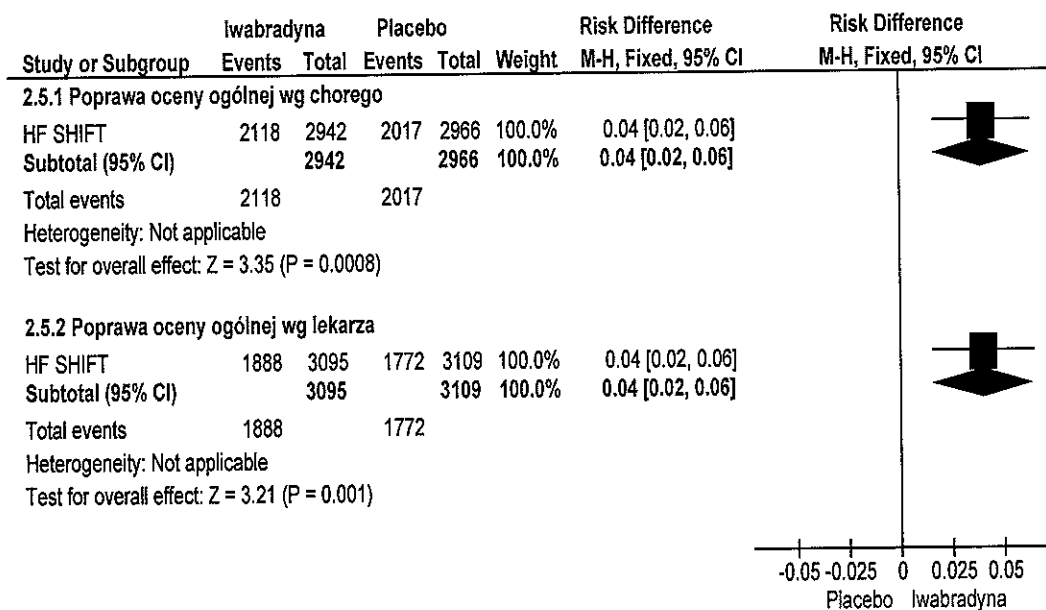
**Tabela 25. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa oceny ogólnej wg chorego i lekarza.**

Punkt końcowy	Liczba badań	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
poprawa oceny ogólnej wg chorego	1	2942/2966	1,06 [1,02; 1,09]	0,0008	0,04 [0,02; 0,06]	0,0008	26 [16; 61]
poprawa oceny ogólnej wg lekarza	1	3095/3109	1,07 [1,03; 1,12]	0,001	0,04 [0,02; 0,06]	0,001	25 [16; 65]

**Rysunek 18. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa oceny ogólnej wg chorego i lekarza (RR).**



**Rysunek 19. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa oceny ogólnej wg chorego i lekarza (RD).**



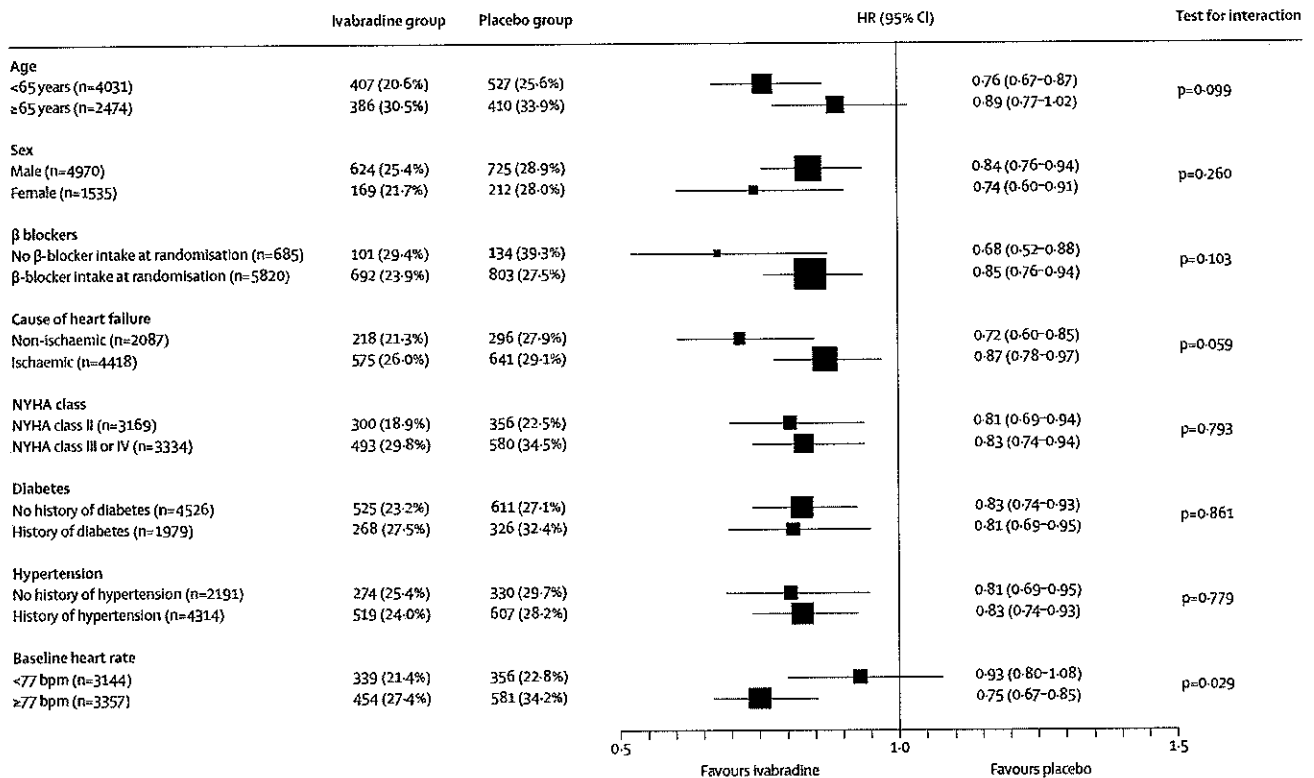
## 5.2 Skuteczność w badaniu SHIFT – subpopulacje

Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo w badaniu SHIFT oceniano także w zdefiniowanych subpopulacjach chorych (analiza predefiniowana). Chorych podzielono ze względu na:

- wiek,
- płeć,
- przyjmowanie beta-adrenolityków,
- przyczynę niewydolności serca,
- stopień niewydolności serca wg NYHA,
- choroby towarzyszące,
- początkową częstość rytmu serca.

Wyniki badania SHIFT dotyczące pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w zdefiniowanych subpopulacjach przedstawiono poniżej.

**Rysunek 20. Wyniki badania SHIFT – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w zdefiniowanych subpopulacjach chorych (źródło: SHIFT).**



Na podstawie testu interakcji w badaniu SHIFT wykazano, że wyniki na korzyść iwabradyny w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) były spójne w większości zdefiniowanych subpopulacji, w tym w populacjach chorych z **niewydolnością serca stopnia II wg NYHA** (N=3 169; RR=0,81 [95%CI: 0,69; 0,94]) oraz chorych z **niewydolnością serca stopnia III lub IV wg NYHA** (N=3 334; RR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,94]).

Wyjątek stanowiły subpopulacje chorych zróżnicowanych pod względem początkowej częstości rytmu serca (częstość rytmu serca <77 uderzeń/min, n=3 144 oraz częstość rytmu serca ≥77 uderzeń/min, n=3 357; p=0,029). Analizując te subpopulacje chorych istotną statystycznie różnicę w redukcji częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca zaobserwowano jedynie u chorych z początkową częstością rytmu serca ≥77 uderzeń/min (HR=0,75 [95%CI: 0,67; 0,85]). Wynik dla subpopulacji chorych z początkową częstością rytmu serca <77 uderzeń/min był nieistotny statystycznie (HR=0,93 [95%CI: 0,80; 1,08]).

Skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥75 uderzeń/min (zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem leku) przedstawiono w rozdziale 7.

### 5.3 Skuteczność w badaniu CARVIVA HF

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF. Do analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF nie włączono 2 chorych, którzy przerwali badanie po randomizacji i u których nie oceniono skutków leczenia.

Tabela 26. Analiza skuteczności w badaniu CARVIVA HF - zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Liczba- ność po- pulacji, N	Dystans w teście 6-cio min marszu [m] po 12 tyg., średnia (SD)	Maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min] po 12 tyg., śred- nia (SD)	Spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min] po 12 tyg., średnia (SD)	Poprawa stopnia niewy- dolności wg NYHA, n (%)*
<b>CARVIVA HF</b>					
IVA 7,5 mg/2xd	41	474,8 (127,3)	15,8 (1,9)	62,8 (7,1)	32 (78)
KAR 25 mg	42	453,1 (87,4)	14,7 (1,6)	58,1 (5,4)	21 (50)
IVA/KAR 5/12,5 mg/2xd	38	435,7 (121,3)	12,9 (2,4)	64,3 (6,2)	4 (11)

\* dane odczytane z wykresu.

### 5.3.1 Parametry fizjologiczne i funkcjonalne

W badaniu CARVIVA HF dystans w teście 6-cio minutowego marszu i maksymalne zużycie tlenu (pierwszorzędowe punkty końcowe) oceniano na początku badania oraz po 12 tygodniach obserwacji w każdej z grup.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w parametrach początkowych pomiędzy grupami iwabradyny i karwedilolu oraz iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem i karwedilolu w monoterapii.

**Tabela 27. Wartości początkowe parametrów fizjologicznych i funkcjonalnych w badaniu CARVIVA HF – IVA vs KAR.**

Grupa chorych	Iwabradyna (N=41), średnia (SD)	Karwedilol (N=38), średnia (SD)	p
dystans w teście 6-cio min marszu [m]*	346,7 (112,0)	379,0 (96,3)	0,17
maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min]*	12,05 (2,1)	12,3 (2,6)	0,64

\* pierwszorzędowy punkt końcowy.

**Tabela 28. Wartości początkowe parametrów fizjologicznych i funkcjonalnych w badaniu CARVIVA HF – IVA+KAR vs KAR.**

Grupa chorych	Iwabradyna +karwedilol (N=42), średnia (SD)	Karwedilol (N=38), średnia (SD)	p
dystans w teście 6-cio min marszu [m]*	358,2 (107,6)	379,0 (96,3)	0,36
maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min]*	12,4 (2,5)	12,3 (2,6)	0,86

\*pierwszorzędowy punkt końcowy.

Różnica w dystansie w teście 6-cio minutowego marszu (pierwszorzędowy punkt końcowy) pomiędzy grupami iwabradyny i karwedilolu po 12 tygodniach obserwacji była nieistotna statystycznie (MD=39,10 [95%CI: -15,72; 93,92] m, p=ns).

Wartość **maksymalnego zużycia tlenu** (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny niż w grupie karwedilolu (MD=2,90 [95%CI: 1,94; 3,86] ml/kg/min, p<0,00001).

**Tabela 29. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii - IVA vs KAR (MD).**

Parametr	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
dystans w teście 6-cio min marszu [m]*	1	41/38	39,10 [-15,72; 93,92]	ns
maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min]*	1	41/38	2,90 [1,94; 3,86]	<0,00001

\*pierwszorzędowy punkt końcowy.

Różnice w dystansie w teście 6-cio minutowego marszu (pierwszorzędowy punkt końcowy) pomiędzy grupami iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem i karwedilolu w monoterapii po 12 tygodniach obserwacji były nieistotne statystycznie (MD=17,40 [95%CI: -29,36; 64,16] m, p=ns).

Wartość **maksymalnego zużycia tlenu** (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem niż w grupie karwedilolu w monoterapii (MD=1,80 [95%CI: 0,90; 2,70] ml/kg/min, p<0,0001).

**Tabela 30. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii - IVA+KAR vs KAR (MD).**

Parametr	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
dystans w teście 6-cio min marszu [m]*	1	42/38	17,40 [-29,36; 64,16]	ns
maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min]*	1	42/38	1,80 [0,90; 2,70]	<0,0001

\*pierwszorzędowy punkt końcowy.

**Tabela 31. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii - IVA vs KAR (MD).**

Study or Subgroup	IVA			KAR			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
<b>13.1.1 Dystans w teście 6-cio min. marszu [m]</b>									
CARVIVA HF	474.8	127.3	41	435.7	121.3	38	100.0%	39.10 [-15.72, 93.92]	
Subtotal (95% CI)			41			38	100.0%	39.10 [-15.72, 93.92]	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)									
<b>13.1.2 Maksymalne zużycie tlenu (MVO2) [ml/kg/min]</b>									
CARVIVA HF	15.8	1.9	41	12.9	2.4	38	100.0%	2.90 [1.94, 3.86]	
Subtotal (95% CI)			41			38	100.0%	2.90 [1.94, 3.86]	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 5.92 (P < 0.00001)									

**Tabela 32. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii - IVA+KAR vs KAR (MD).**

Study or Subgroup	IVA + KAR			KAR			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
<b>13.3.1 Dystans w teście 6-cio min. marszu [m]</b>									
CARVIVA HF	453.1	87.4	42	435.7	121.3	38	100.0%	17.40 [-29.36, 64.16]	
Subtotal (95% CI)			42			38	100.0%	17.40 [-29.36, 64.16]	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)									
<b>13.3.2 Maksymalne zużycie tlenu (MVO2) [ml/kg/min]</b>									
CARVIVA HF	14.7	1.6	42	12.9	2.4	38	100.0%	1.80 [0.90, 2.70]	
Subtotal (95% CI)			42			38	100.0%	1.80 [0.90, 2.70]	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 3.90 (P < 0.0001)									

### 5.3.1 Redukcja częstości rytmu serca

W badaniu CARVIVA HF częstość rytmu serca oceniano na początku badania oraz po 12 tygodniach obserwacji w każdej z grup.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średnich początkowych wartościach częstości rytmu serca pomiędzy grupami iwabradyny i karwedilolu oraz iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem i karwedilolu w monoterapii.

**Tabela 33. Wartości początkowe częstości rytmu serca w badaniu CARVIVA HF – IVA vs KAR.**

Grupa chorych	Iwabradyna (N=41), średnia (SD)	Karwedilol (N=38), średnia (SD)	p
spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min]	78,6 (9,8)	75,6 (11,8)	0,22

**Tabela 34. Wartości początkowe częstości rytmu serca w badaniu CARVIVA HF – IVA+KAR vs KAR.**

Grupa chorych	Iwabradyna +karwedilol (N=42), średnia (SD)	Karwedilol (N=38), średnia (SD)	p
spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min]	76,3 (12,8)	75,6 (11,8)	0,80

Wartości spoczynkowej częstości rytmu serca po 12 tygodniach obserwacji były porównywalne w grupach iwabradyny i karwedilolu (MD=-1,50 [95%CI: -4,43; 1,43] uderzeń/min, p=ns).

**Tabela 35. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii – IVA vs KAR (MD).**

Parametr	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min]	1	41/38	-1,50 [-4,43; 1,43]	ns

Po 12 tygodniach leczenia w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości **częstości rytmu serca** niż w grupie karwedilolu w monoterapii (MD=-6,20 [95%CI: -8,76; -3,64] uderzeń/min, p<0,00001).

**Tabela 36. Wyniki badania CARVIVA HF. Częstość rytmu serca po 12 tyg. terapii – IVA+KAR vs KAR (MD).**

Parametr	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min]	1	42/38	-6,20 [-8,76; -3,64]	<0,00001



**Tabela 37. Wyniki badania CARVIVA HF. Częstość rytmu serca po 12 tyg. terapii – IVA vs KAR (MD).**

Study or Subgroup	IVA			KAR			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
13.2.1 Spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min.]									
CARVIVA HF	62.8	7.1	41	64.3	6.2	38	100.0%	-1.50 [-4.43, 1.43]	
Subtotal (95% CI)			41			38	100.0%	-1.50 [-4.43, 1.43]	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)									

**Tabela 38. Wyniki badania CARVIVA HF. Częstość rytmu serca po 12 tyg. terapii – IVA+KAR vs KAR (MD).**

Study or Subgroup	IVA + KAR			KAR			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
13.4.1 Spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min.]									
CARVIVA HF	58.1	5.4	42	64.3	6.2	38	100.0%	-6.20 [-8.76, -3.64]	
Subtotal (95% CI)			42			38	100.0%	-6.20 [-8.76, -3.64]	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 4.75 (P < 0.00001)									

Ocena w populacji *Per Protocol* wykazała, że częstość rytmu serca zmniejszyła się w podobnym stopniu w grupach iwabradyny i karwedilolu. W grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem redukcja częstości rytmu serca była natomiast istotnie statystycznie większa niż w grupie karwedilolu ( $p < 0,05$ ). W poniższej tabeli przedstawiono średnie częstości rytmu serca na początku badania oraz po 12 tygodniach obserwacji w poszczególnych grupach w populacji *Per Protocol*. W publikacji autorzy nie podali danych dotyczących zmienności tych parametrów (odchyłeń standardowych lub błędów standardowych), co ogranicza możliwość przeprowadzenia analiz.

**Tabela 39. Częstość rytmu serca w poszczególnych grupach na początku badania i po 12 tygodniach obserwacji w badaniu CARVIVA HF (populacja *Per Protocol*).**

Grupa chorych	Częstość rytmu serca na początku badania (uderzenia/min)	Częstość rytmu serca po 12 tyg. (uderzenia/min) – populacja <i>Per Protocol</i>
Cała populacja	77,5	62,5
KAR	76,7	64,8
IVA	79,6	62,4
IVA + KAR	76,7	57,2*

IVA – iwabradyna, KAR – karwedilol; \* $p < 0,05$  dla IVA+KAR vs KAR.

### 5.3.2 Zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA

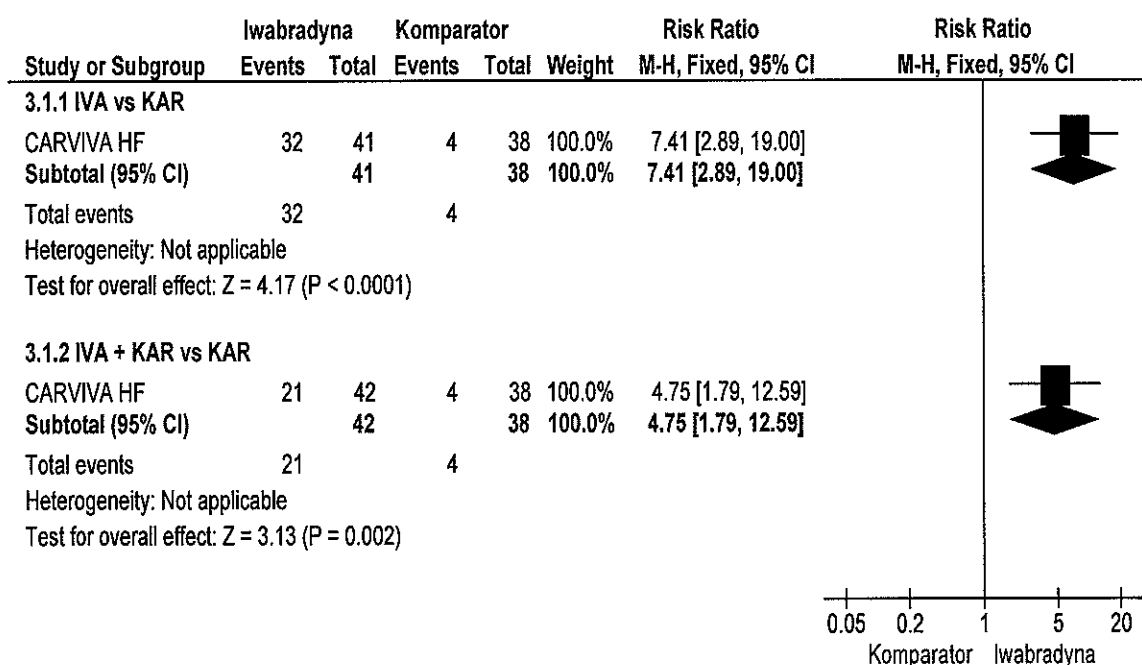
Wyniki badania CARVIVA HF wykazały, że **poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA** występowała istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny niż w grupie karwedilolu (RR=7,41 [95%CI: 2,89; 19,00],  $p < 0,0001$ ; RD=0,68 [95%CI: 0,52; 0,84],  $p < 0,00001$ ;  $NNT_{12\text{ tyg.}}=2$  [95%CI: 2; 2]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem niż w grupie karwedilolu w monoterapii (RR=4,75 [95%CI: 1,79; 12,59],  $p=0,002$ ; RD=0,39 [95%CI: 0,21; 0,57],  $p < 0,0001$ ;  $NNT_{12\text{ tyg.}}=3$  [95%CI: 2; 5]).

**Tabela 40 Wyniki badania CARVIVA HF – IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.**

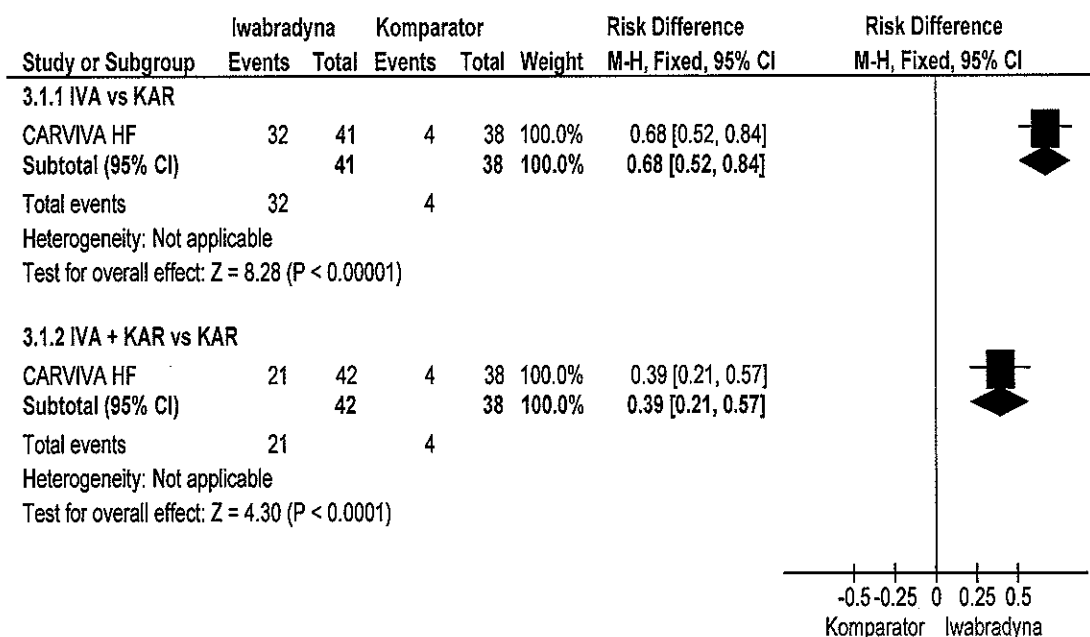
Porównywane interwencje	Liczba badań	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IVA vs KAR	1	41/38	7,41 [2,89; 19,00]	<0,0001	0,68 [0,52; 0,84]	<0,00001	2 [2; 2]
IVA + KAR vs KAR	1	42/38	4,75 [1,79; 12,59]	0,002	0,39 [0,21; 0,57]	<0,0001	3 [2; 5]

IVA – iwabradyna, KAR – karwedilol.

**Rysunek 21. Wyniki badania CARVIVA HF – IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR – poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR).**



**Rysunek 22. Wyniki badania CARVIVA HF – IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR – poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RD).**



### 5.3.3 Jakość życia

Jakość życia w badaniu CARVIVA HF oceniano przy pomocy skali MacNew QLMI (ang. *Quality of Life after Myocardial Infarction*), która jest zmodyfikowaną wersją skali stosowanej pierwotnie u osób po zawale serca (QLMI). Skala MacNew QLMI jest skalą 7-punktową oceniającą jakość życia chorych w 3 dziedzinach (fizycznej, emocjonalnej i społecznej) i składającą się z 27 elementów. Wartość MID (ang. *Minimal Important Difference*) dla skali MacNew QLMI wynosi 0,5 punktu.<sup>12</sup>

W odniesieniu do **ogólnej oceny jakości życia** wykazano poprawę po 12 tygodniach obserwacji w porównaniu z wartością początkową u chorych otrzymujących iwabradynę (z 4,3±0,5 do 6,7±0,9) lub iwabradynę w skojarzeniu z karwedilem (z 4,7±0,8 do 6,1±0,6). W grupie otrzymujących karwedilol nie zaobserwowano istotnych zmian w jakości życia (z 4,6±0,8 do 4,1±0,6).

Ocena jakości życia w domenie fizycznej i społecznej również wykazała istotną poprawę po 12 tygodniach obserwacji w porównaniu z wartością początkową u chorych otrzymujących iwabradynę oraz iwabradynę w skojarzeniu z karwedilem, ale nie w przypadku chorych leczonych karwedilem (domena fizyczna odpowiednio: 36±11%, 27±9% oraz -7±4%, p<0,01 dla IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR; domena społeczna odpowiednio: 41±8%, 32±12% oraz -9±5%, p<0,01 dla IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR).

## 5.4 Skuteczność w badaniu Kanorski 2011

W badaniu Kanorski 2011 skuteczność iwabradyny oceniano w populacji ITT (N=100). Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniu Kanorski 2011.

**Tabela 41. Analiza skuteczności w badaniu Kanorski 2011 – zestawienie wyników.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Częstość rytmu serca po 6 mies., średnia (SD), uderzenia/min
<b>Kanorski 2011</b>		
IVA 12,1 mg/d	44	74,4 (2,8)
MET 59,1 mg/d	56	72,2 (1,9)

#### 5.4.1 Redukcja częstości rytmu serca

W badaniu Kanorski 2011 oceniano częstość rytmu serca na początku badania oraz po 6 miesiącach obserwacji w każdej z grup.

Odnotowano istotną statystycznie większą początkową częstość rytmu serca w grupie iwabradyny w porównaniu z grupą metoprololu.

**Tabela 42. Wartości początkowe częstości rytmu serca w badaniu Kanorski 2011 – IVA vs MET.**

Grupa chorych	Iwabradyna (N=44), średnia (SD)	Metoprolol (N=56), średnia (SD)	p
częstość rytmu serca [uderzenia/min]	85,0 (2,8)	82,8 (2,0)	<0,0001

Wyniki badania Kanorski 2011 wykazały, że po 6 miesiącach leczenia w grupie iwabradyny **częstość rytmu serca** była istotnie statystycznie większa niż w grupie metoprololu (MD=2,20 [95%CI: 1,23; 3,17] uderzeń/min,  $p<0,00001$ ), jednak należy zaznaczyć, że początkowe wartości częstości rytmu serca były także istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny ( $p<0,0001$ ).

**Tabela 43. Wyniki badania Kanorski 2011. Częstość rytmu serca po 6 mies. terapii – IVA vs MET (MD).**

Parametr	Liczba badań	$N_i/N_k$	MD [95%CI]	p
częstość rytmu serca [uderzenia/min]	1	44/56	2,20 [1,23; 3,17]	<0,00001

## **5.5 Skuteczność w badaniu Mansour 2011**

W publikacji Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (założono liczebność populacji ITT, N=53). Iwabradynę w badaniu podawano przez 3 miesiące i po tym czasie oceniano większość punktów końcowych dotyczących skuteczności. Średni okres obserwacji chorych wynosił natomiast 13,5 miesiąca (ocena zgonów i hospitalizacji).

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniu Mansour 2011.

Tabela 44. Analiza skuteczności w badaniu Mansour 2011 – zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Liczba- ność po- pulacji, N	Zgony, n (%)	Hospitalizacje z powodu zaostrenia niewydolno- ści serca, średnia (SD)	Redukcja częstości rytmu serca, średnia (SD), uderze- nia/min	Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA, n (%)	Zmiana jakości życia, średnia (SD), wynik MLWHF
<b>Mansour 2011</b>		*				
IVA 7,5 mg/2xd	30	3 (10)	1,0 (1,4)	24,0 (13,0)	4 (12)	12,3 (3,3)
PLA	23	3 (13)	2,1 (1,1)	3,0 (7,7)	3 (12)	8,7 (5,2)

\* w grupie iwabradyny przyczynami zgonu były: zaostrenie niewydolności serca (n=2) oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej komplikujący zakażenie wirusem grypy H1M1 (n=1), w grupie kontrolnej wszystkie zgony wystąpiły z powodu zaostrenia niewydolności serca;  
MLWHF – kwestionariusz jakości życia *Minnesota Living With Heart Failure*.

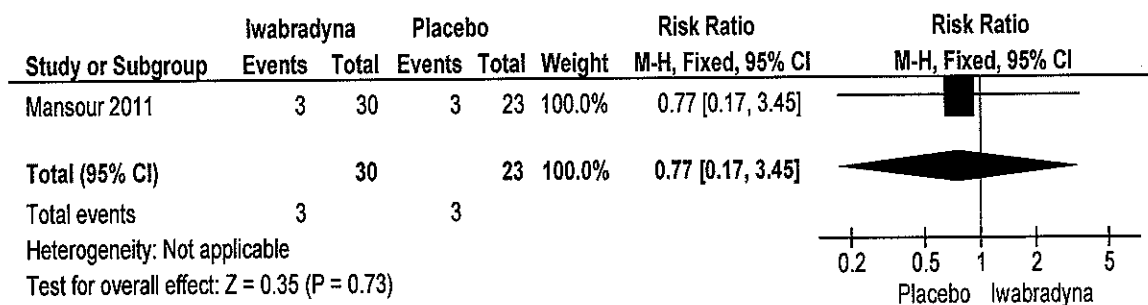
### 5.5.1 Zgony

Wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że częstości występowania zgonów były porównywalne w grupach iwabradyny i kontrolnej (RR=0,77 [95%CI: 0,17; 3,45], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,20; 0,14], p=ns; NNT<sub>13,5 mies.</sub>=na).

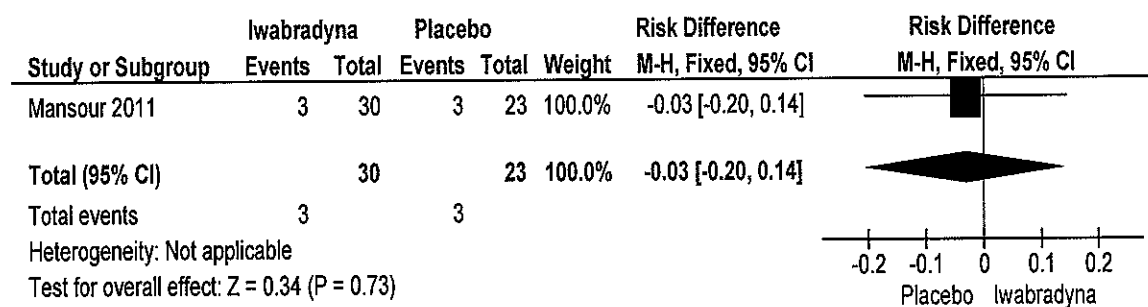
Tabela 45. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Zgony.

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mansour 2011	30/23	0,77 [0,17; 3,45]	ns	-0,03 [-0,20; 0,14]	ns	na

Rysunek 23. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Zgony (RR).



Rysunek 24. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Zgony (RD).



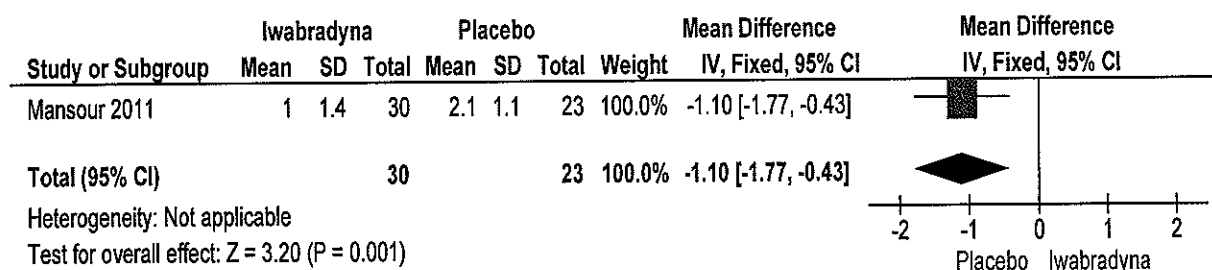
### 5.5.2 Hospitalizacje

Wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że średnia liczba hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu 13,5-miesięcznej obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie kontrolnej niż w grupie iwabradyny (MD=-1,10 [95%CI: -1,77; -0,43], p=0,001).

Tabela 46. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Mansour 2011	30/23	-1,10 [-1,77; -0,43]	0,001

**Rysunek 25. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca (MD).**



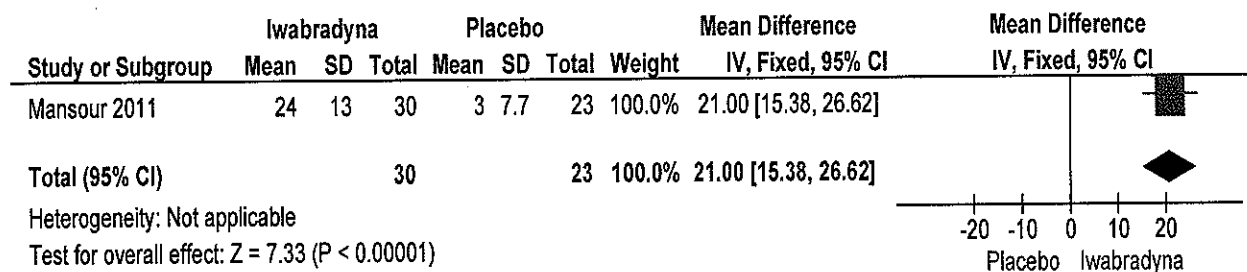
### 5.5.3 Redukcja częstości rytmu serca

Wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że iwabradyna w skojarzeniu z leczeniem standardowym powodowała istotnie statystycznie większą **redukcję częstości rytmu serca** niż leczenie standardowe (MD=21,00 [95%CI: 15,38; 26,62] uderzeń/min, p<0,00001).

**Tabela 47. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca.**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Mansour 2011	30/23	21,00 [15,38; 26,62]	<0,00001

**Rysunek 26. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca (MD).**



### 5.5.4 Zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA

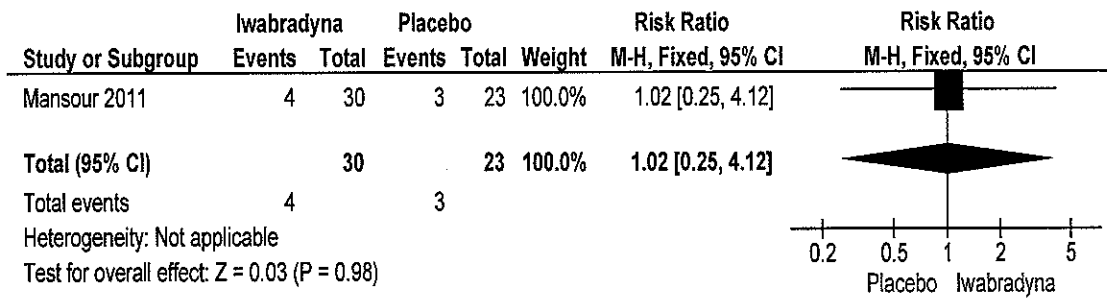
Wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że częstości występowania poprawy stopnia niewydolności serca wg NYHA były porównywalne w grupach iwabradyny i kontrolnej (RR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,12], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,18; 0,19], p=ns; NNT<sub>3 mies.</sub>=na).

**Tabela 48. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.**

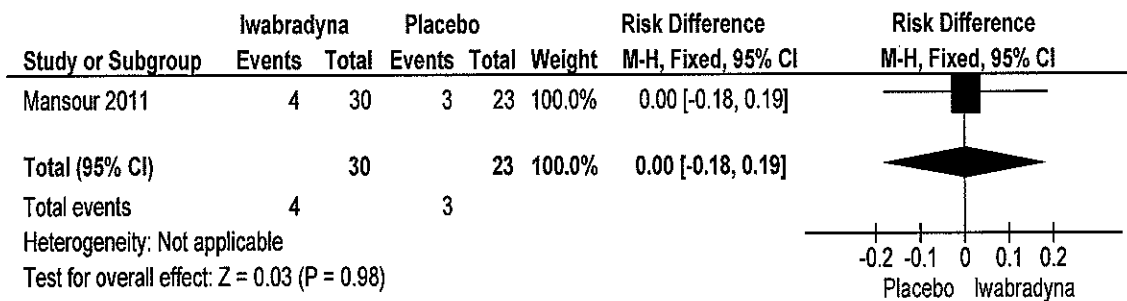
Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mansour 2011	30/23	1,02 [0,25; 4,12]	ns	0,003 [-0,18; 0,19]	ns	na



**Rysunek 27. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR).**



**Rysunek 28. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RD).**



### 5.5.1 Jakość życia

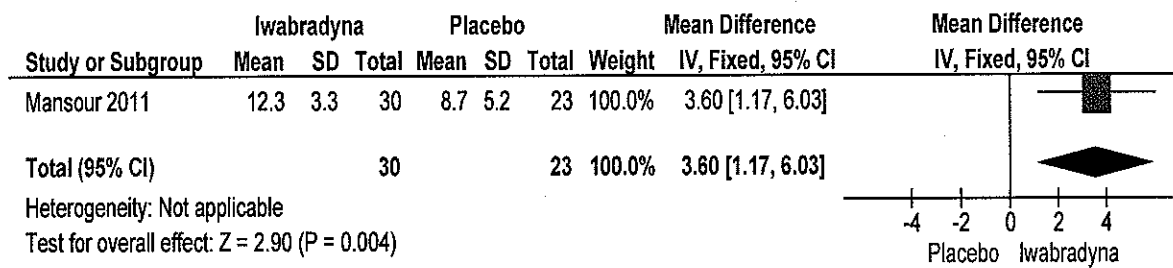
Jakość życia w badaniu Mansour 2011 oceniano przy pomocy kwestionariusza *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF) stosowanego w populacji chorych z niewydolnością serca. Kwestionariusz MLWHF składa się z 21 pytań i jest kwestionariuszem 6-punktowym (wartości 0-5). Choć kwestionariusz ten zawiera pytania dotyczące kluczowych dziedzin jakości życia (fizyczna, emocjonalna, społeczna, psychiczna), to nie został zaprojektowany do pomiaru żadnej z dziedzin z osobna. Wartość MID (ang. *Minimal Important Difference*) dla kwestionariusza MLWHF wynosi 5 punktów w wyniku całkowitym. Zakres wyników uzyskiwanych podczas wypełniania kwestionariusza MLWHF wynosi 0-105 pkt, a większa wartość oznacza gorszą jakość życia.<sup>13,14</sup>

Wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że **poprawa jakości życia** była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny niż w grupie kontrolnej (MD=3,60 [95%CI: 1,17; 6,03], p=0,004).

**Tabela 49. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa jakości życia, wynik MLWHF.**

Badanie	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Mansour 2011	30/23	3,60 [1,17; 6,03]	0,004

**Rysunek 29. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa jakości życia, wynik MLWHF (MD).**



## 6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 4 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa iwabradyny zebrane na podstawie badań randomizowanych, niekontrolowanych prób klinicznych, danych WHO *Uppsala Monitoring Centre* (Vigibase) oraz raportów *Periodic Safety Update Report* (PSUR), zostały przedstawione w oddzielnym raporcie specyficznym dotyczącym bezpieczeństwa.<sup>15</sup>

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>16</sup>

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.<sup>17,18</sup> Iwabradyna nie jest dostępna na terytorium Stanów Zjednoczonych.

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu iwabradyny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.<sup>19</sup>

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:


- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z poszczególnymi układami.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono zgonów, gdyż częstości ich występowania oceniano w analizie skuteczności (badania SHIFT i Mansour 2011).†

Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono osobno ze względu na różnice w charakterystyce populacji chorych. Do badania SHIFT włączono chorych z niewydolnością serca i spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków. Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora

---

†W badaniach CARVIVA HF i Kanorski 2011 brak jest informacji o zgonach.



---

ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwabradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Przeprowadzenie metaanaliz jest uniemożliwione także z powodu braku szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa analizowanych terapii, w tym danych liczbowych, w badaniach CARVIVA HF, Kanorski 2011 oraz Mansour 2011.

Bezpieczeństwo iwabradyny w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę (zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem) analizowano w rozdziale 7.2.

## **6.1 Bezpieczeństwo w badaniu SHIFT**

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu SHIFT włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=6 492). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 22,9 miesiąca.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniu SHIFT.

**Tabela 50. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Niewydolność serca powodująca przerw. le- czenia, n (%)	Bradykardia objawowa powodująca przerw. le- czenia, n (%)	Bradykardia bezobjawowa powodująca przerw. le- czenia, n (%)	Migotanie przedsionków powodujące przerw. le- czenia, n (%)	Fosfeny* powodujące przerw. le- czenia, n (%)	Niewyraźne widzenie powodujące przerw. le- czenia, n (%)
<b>SHIFT</b>									
IVA 7,5 mg	3 232	2 439 (75)	467 (14)	70 (2)	20 (1)	28 (1)	135 (4)	7 (<1)	1 (<1)
PLA	3 260	2 423 (74)	416 (13)	82 (3)	5 (<1)	5 (<1)	113 (3)	3 (<1)	1 (<1)

\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

**Tabela 51. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Niewydolność serca, n (%)	Bradykardia objawowa, n (%)	Bradykardia bezobjawowa, n (%)	Migotanie przed- sionków, n (%)	Fosfeny*, n (%)	Niewyraźne wi- dzenie, n (%)
<b>SHIFT</b>							
IVA 7,5 mg	3 232	804 (25)	150 (5)	184 (6)	306 (9)	89 (3)	17 (1)
PLA	3 260	937 (29)	32 (1)	48 (1)	251 (8)	17 (1)	7 (<1)

**Tabela 52. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: ciężkie zdarzenia niepożądane.**

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Zab. serca, n (%)	Zab. ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	Zab. układu nerwowego, n (%)	Zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)
<b>SHIFT</b>							
IVA 7,5 mg	3 232	1 450 (45)	920 (28)	240 (7)	216 (7)	130 (4)	107 (3)
PLA	3 260	1 553 (48)	991 (30)	254 (8)	236 (7)	178 (5)	122 (4)

**Tabela 53. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: ciężkie zdarzenia niepożądane – c.d.**

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zabiegi i procedury medyczne, n (%)	Zab. żołądka i jelit, n (%)	Nowotwory łagodne, złożone i nieokreślone, n (%)	Zab. nerek i dróg moczowych, n (%)	Zab. wątroby i dróg żółciowych, n (%)	Zab. oka, n (%)
<b>SHIFT</b>							
IVA 7,5 mg	3 232	102 (3)	89 (3)	68 (2)	51 (2)	29 (1)	18 (1)
PLA	3 260	122 (4)	103 (3)	61 (2)	47 (1)	39 (1)	13 (<1)

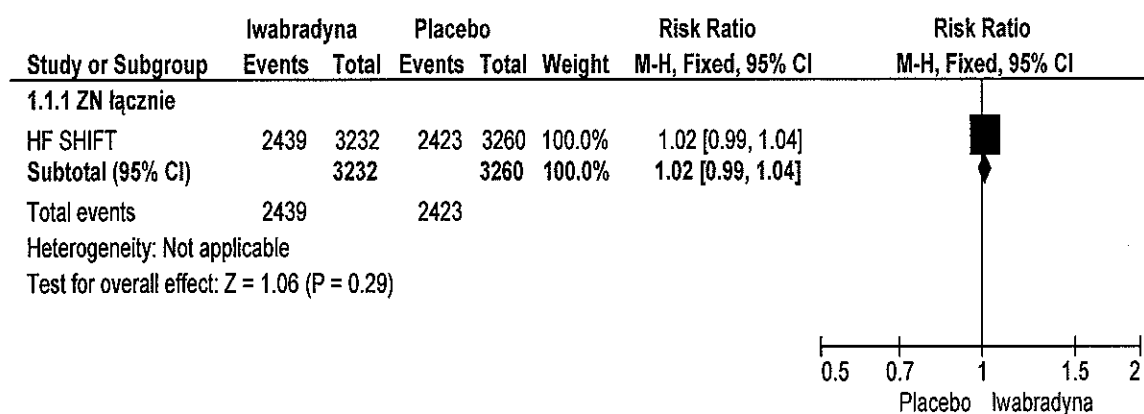
### 6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki badania SHIFT wykazały, że częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd i w grupie placebo (RR=1,02 [95%CI: 0,99; 1,04], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na).

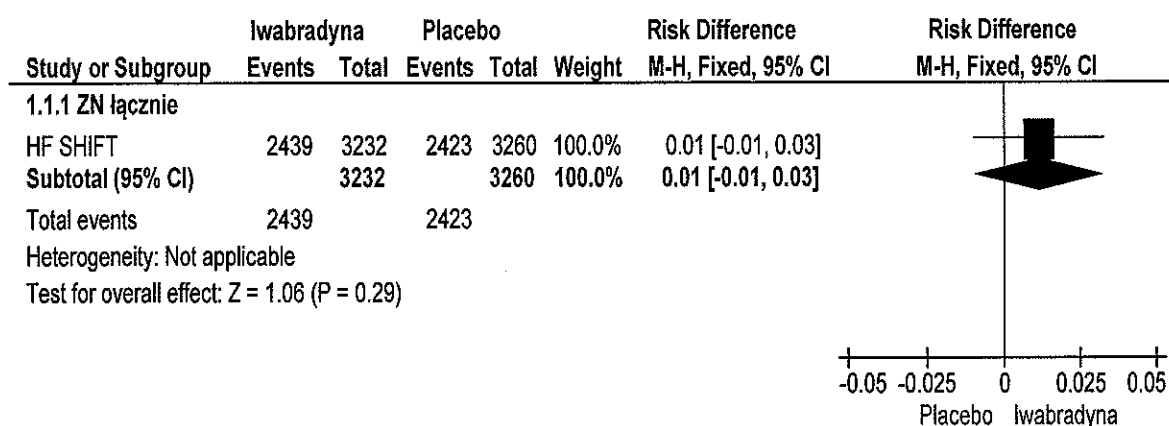
Tabela 54. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	3232/3260	1,02 [0,99; 1,04]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rysunek 30. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RR).



Rysunek 31. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RD).



### 6.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie** (RR=1,13 [95%CI: 1,001; 1,28], p=0,047; RD=0,02

[95%CI: 0,0002; 0,03], p=0,047; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=60 [95%CI: 30; 4 798]), **bradykardia objawowa powodująca przerwanie leczenia** (RR=4,03 [95%CI: 1,52; 10,74], p=0,005; RD=0,005 [95%CI: 0,002; 0,01], p=0,003; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=215 [95%CI: 131; 612]) oraz **bradykardia bezobjawowa powodująca przerwanie leczenia** (RR=5,65 [95%CI: 2,18; 14,61], p=0,0004; RD=0,01 [95%CI: 0,004; 0,01], p<0,0001; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=141 [95%CI: 95; 273]).

Przerywanie leczenia z powodu niewydolności serca, migotania przedsionków, fosfenów oraz niewyraźnego widzenia raportowano ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

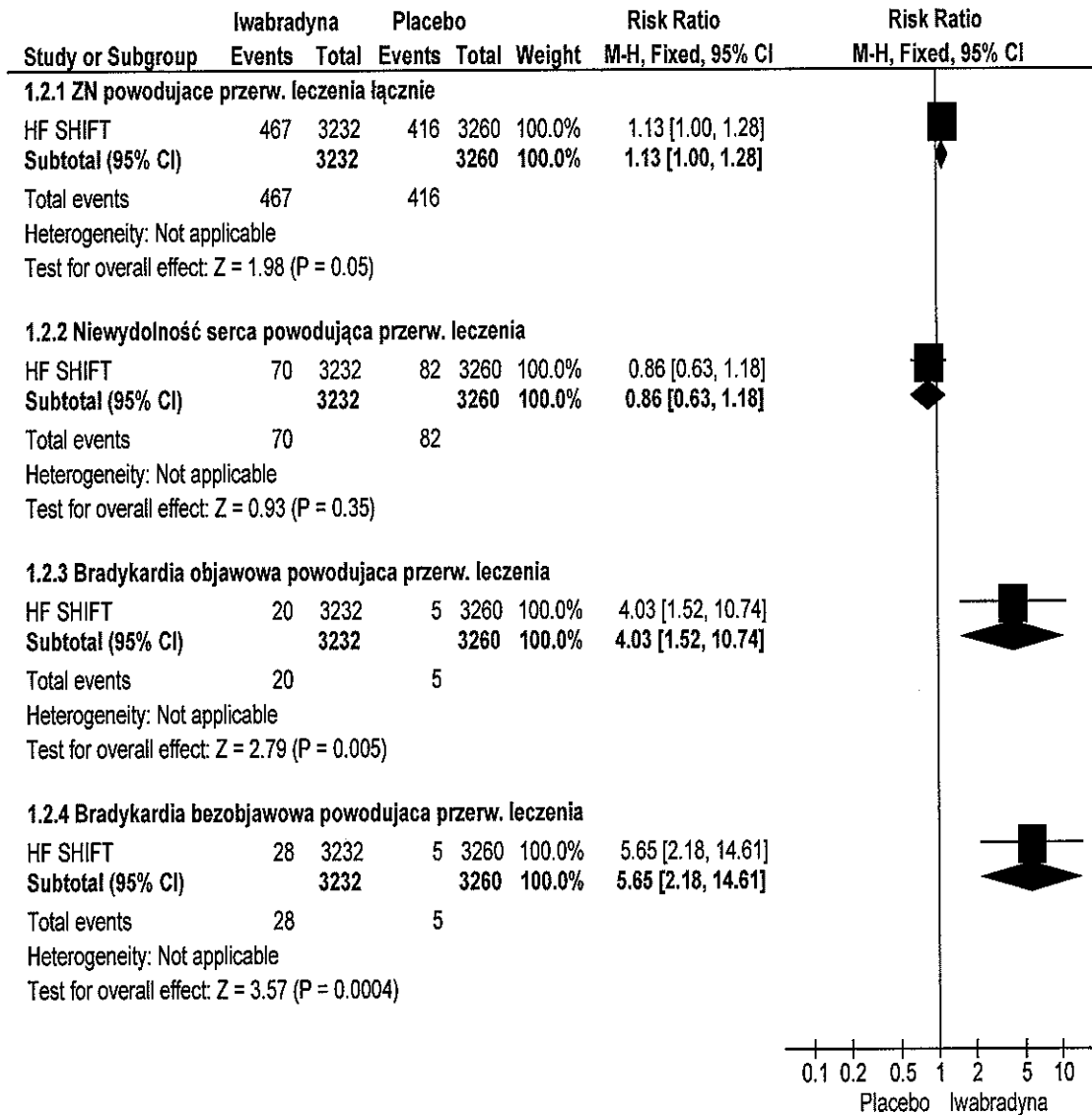
**Tabela 55. Wyniki badania SHIFT - iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.**

Zdarzenie niepożądane badań	Liczba N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	1 3232/3260	1,13 [1,001; 1,28]	0,047	0,02 [0,0002; 0,03]	0,047	60 [30; 4 798]
niewydolność serca	1 3232/3260	0,86 [0,63; 1,18]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
bradykardia objawowa	1 3232/3260	4,03 [1,52; 10,74]	0,005	0,005 [0,002; 0,01]	0,003	215 [131; 612]
bradykardia bezobjawowa	1 3232/3260	5,65 [2,18; 14,61]	0,0004	0,01 [0,004; 0,01]	<0,0001	141 [95; 273]
migotanie przedsionków	1 3232/3260	1,21 [0,94; 1,54]	ns	0,01 [-0,002; 0,02]	ns	na
fosfeny*	1 3232/3260	2,35 [0,61; 9,09]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
niewyraźne widzenie	1 3232/3260	1,01 [0,06; 16,12]	ns	0,000003 [-0,001; 0,001]	ns	na

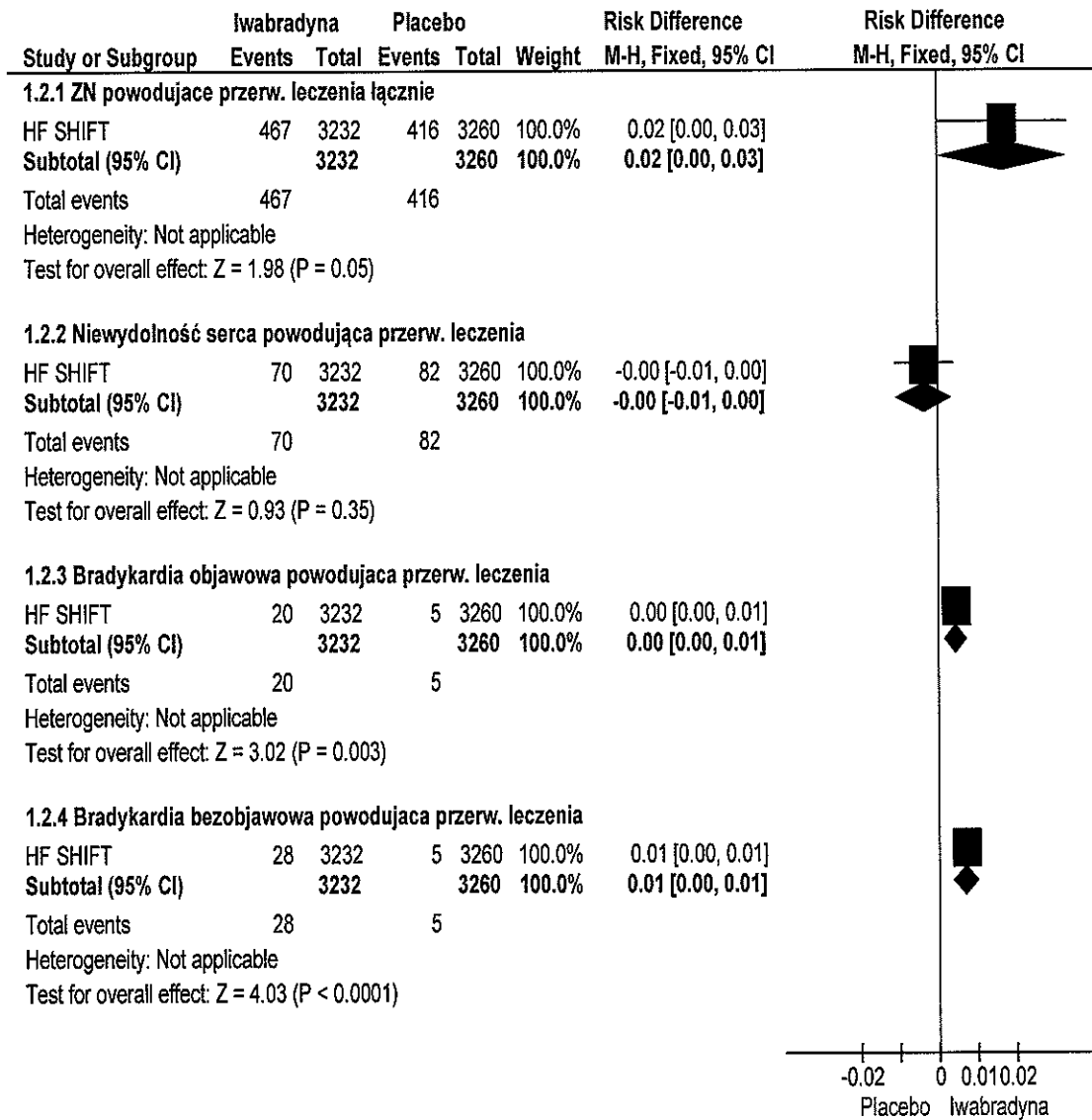
\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.



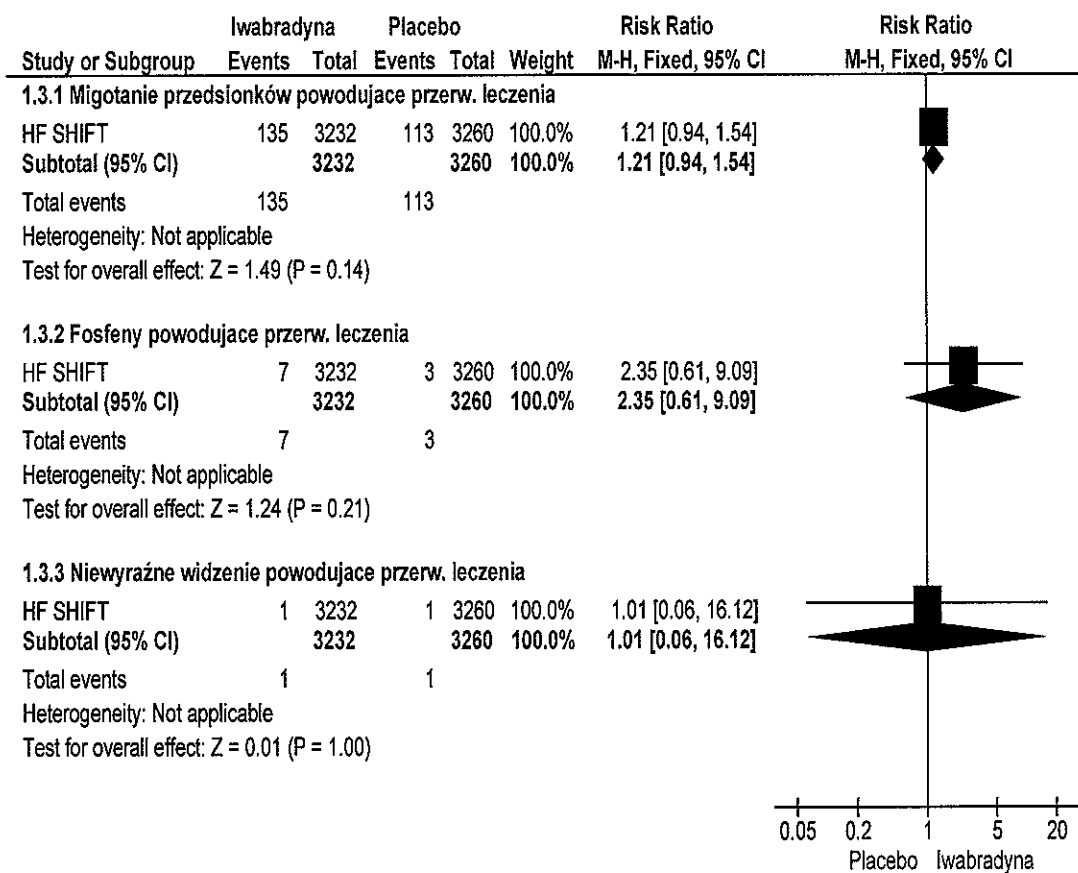
**Rysunek 32. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).**



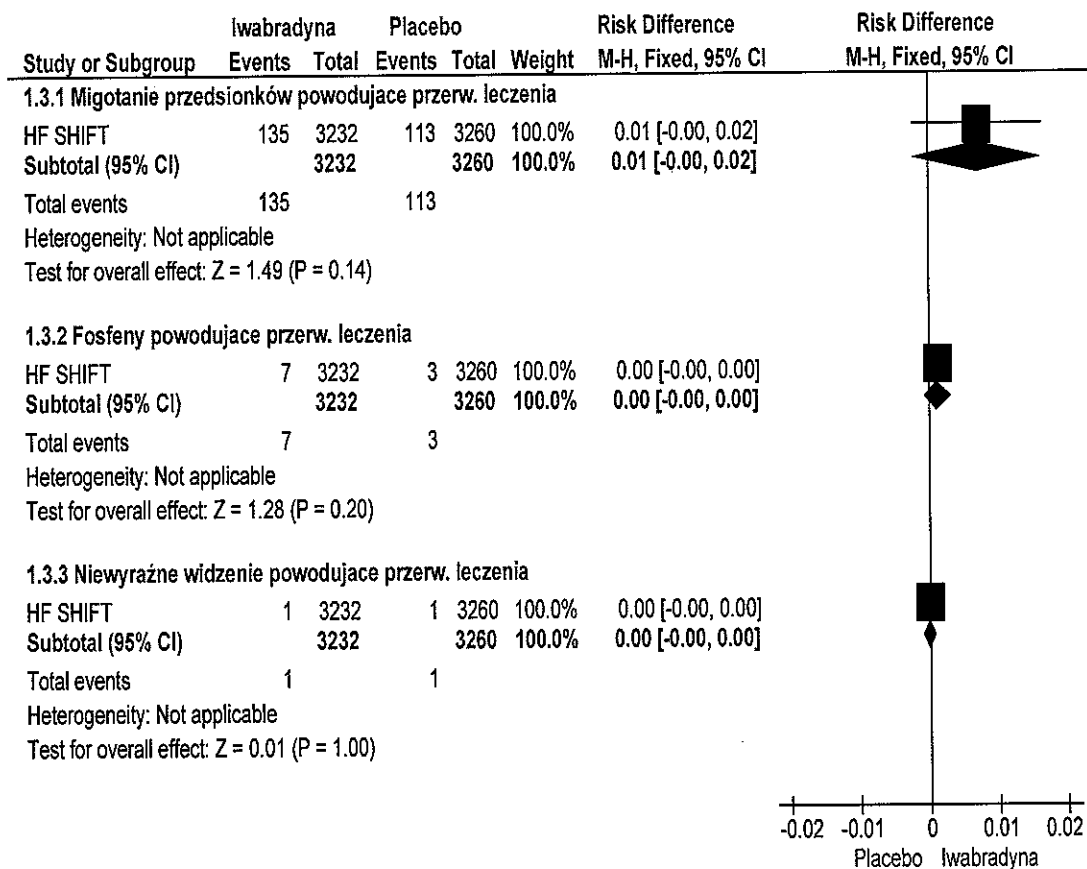
**Rysunek 33. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).**



**Rysunek 34. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia c.d. (RR)**



**Rysunek 35. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia c.d. (RD)**



### 6.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu SHIFT w grupie leczonych iwabradyną w dawce 7,5 mg/2xd istotnie statystycznie częściej niż w grupie przyjmujących placebo raportowano występowanie: **bradykardii objawowej** (RR=4,73 [95%CI: 3,24; 6,90],  $p < 0,00001$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,04],  $p < 0,00001$ , NNH<sub>22,9 mies.</sub>=28 [95%CI: 23; 35]), **bradykardii bezobjawowej** (RR=3,87 [95%CI: 2,82; 5,29],  $p < 0,00001$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,05],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=24 [95%CI: 20; 31]), **migotania przedsionków** (RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44],  $p = 0,01$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03],  $p = 0,01$ ; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=57 [95%CI: 32; 247]), **fosfenów** (RR=5,28 [95%CI: 3,15; 8,85],  $p < 0,00001$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,02; 0,03],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=45 [95%CI: 36; 62]) oraz **niewyraźnego widzenia** (RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90],  $p = 0,046$ ; RD=0,003 [95%CI: 0,0002; 0,01],  $p = 0,04$ ; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=322 [95%CI: 165; 6 426]).

W grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała natomiast niewydolność serca (RR=0,87 [95%CI: 0,80; 0,94],  $p = 0,0004$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02],  $p = 0,0004$ ; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na).

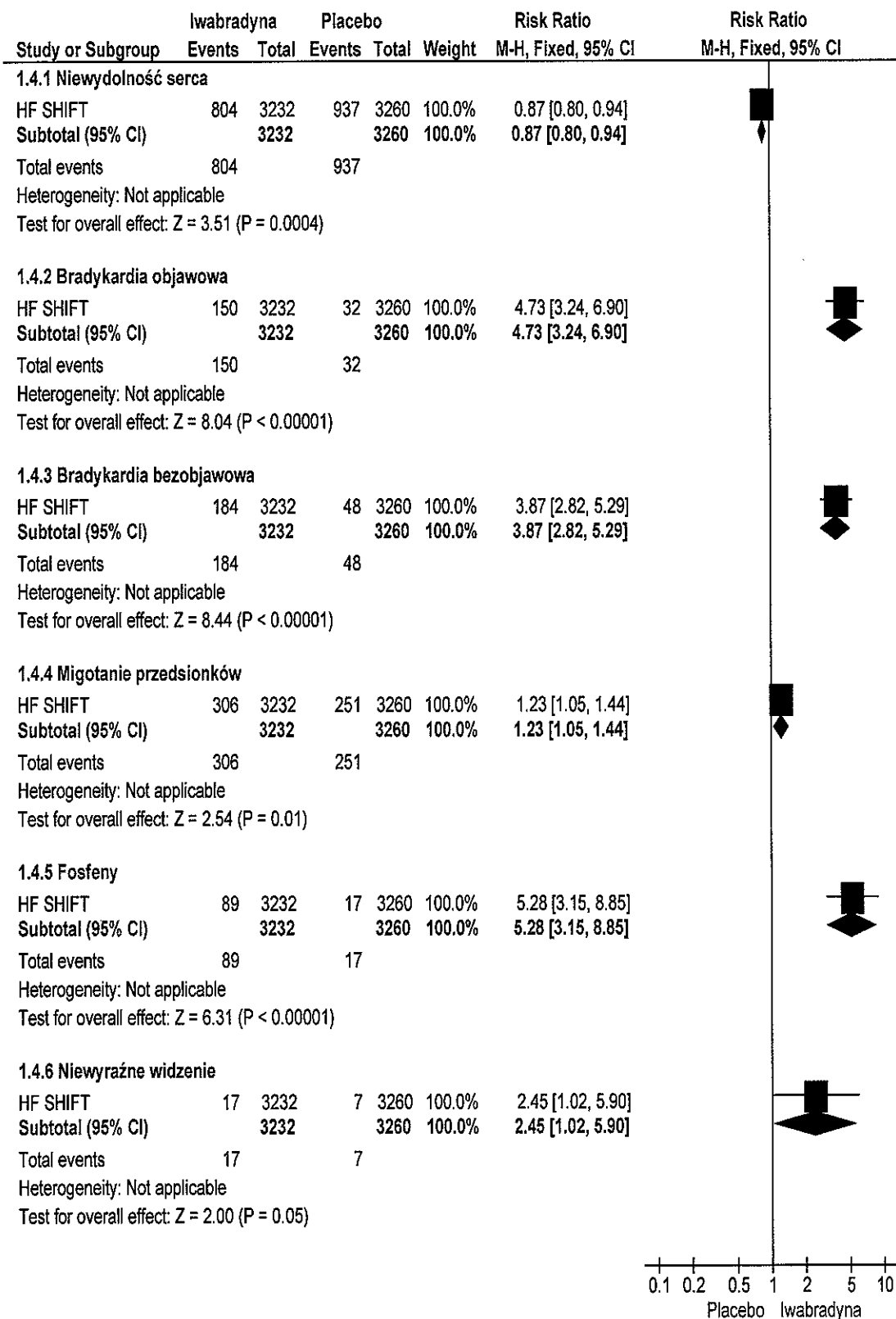
**Tabela 56. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.**

Zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
niewydolność serca	1	3232/3260	0,87 [0,80; 0,94]	0,0004	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0004	na**
bradykardia objawowa	1	3232/3260	4,73 [3,24; 6,90]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,04]	<0,00001	28 [23; 35]
bradykardia bezobjawowa	1	3232/3260	3,87 [2,82; 5,29]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,05]	<0,00001	24 [20;31]
migotanie przedsionków	1	3232/3260	1,23 [1,05; 1,44]	0,01	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	57 [32; 247]
fosfeny*	1	3232/3260	5,28 [3,15; 8,85]	<0,00001	0,02 [0,02; 0,03]	<0,00001	45 [36; 62]
niewyraźne widzenie	1	3232/3260	2,45 [1,02; 5,90]	0,046	0,003 [0,0002; 0,01]	0,04	322 [165; 6426]

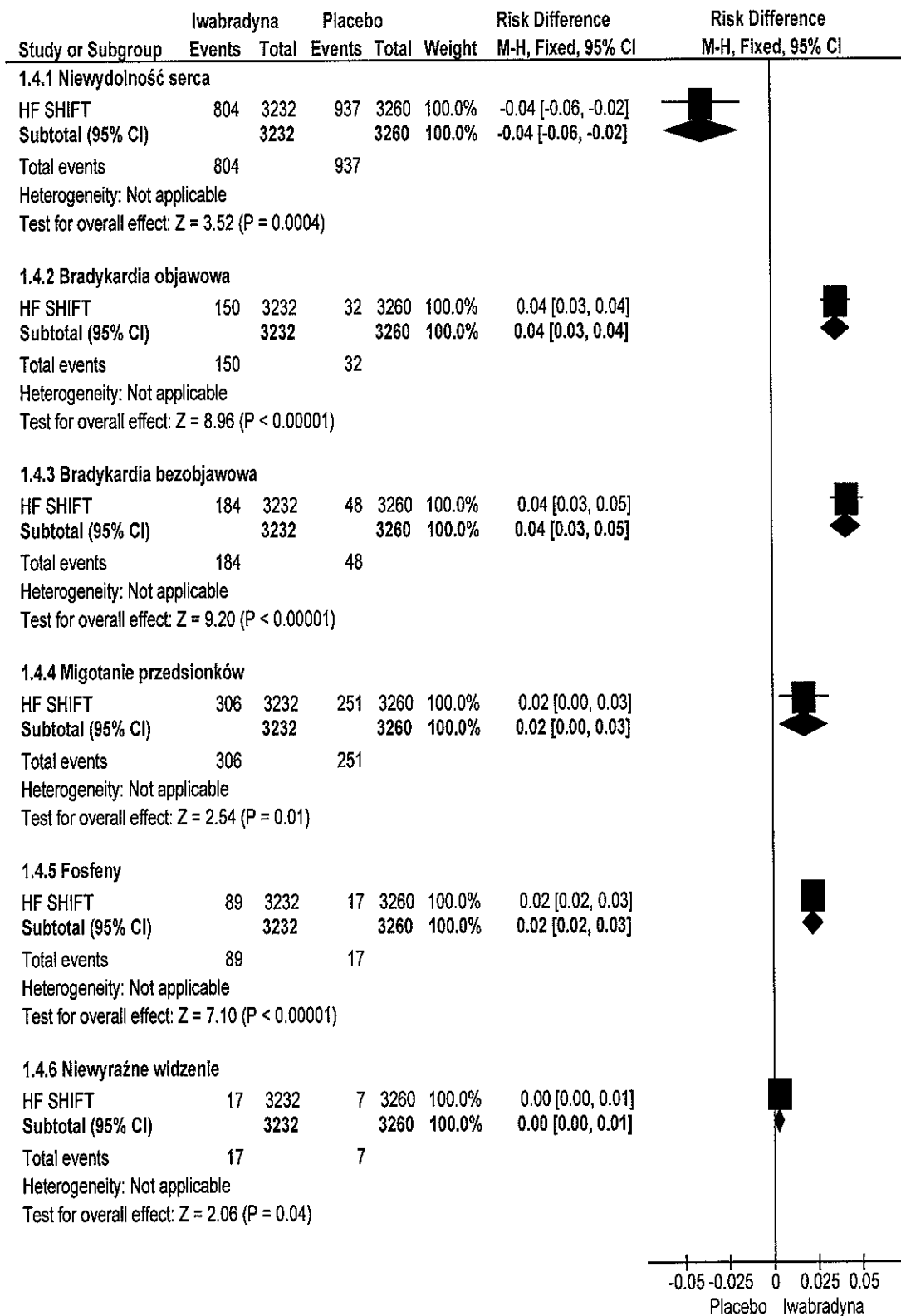
\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia;

\*\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

**Rysunek 36. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RR).**



**Rysunek 37. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RD).**



### 6.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

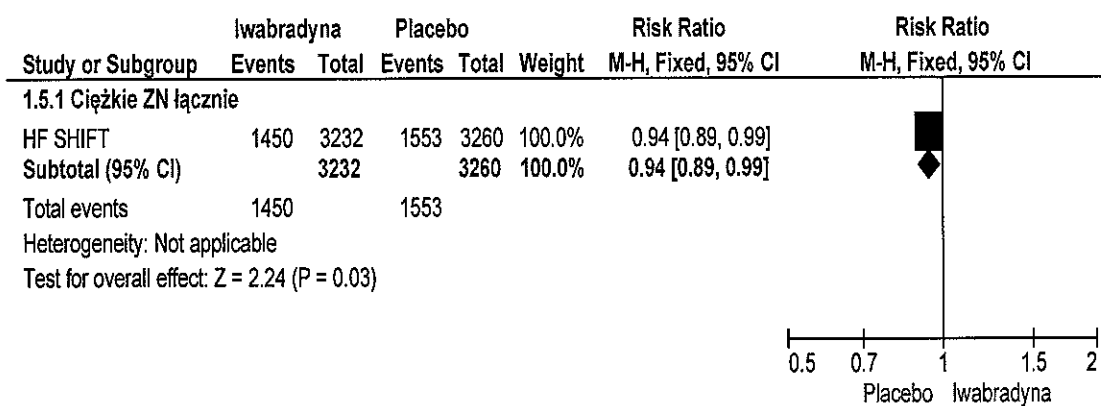
Wyniki badania SHIFT wykazały, że ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd (RR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,003], p=0,02; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na).

**Tabela 57. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie.**

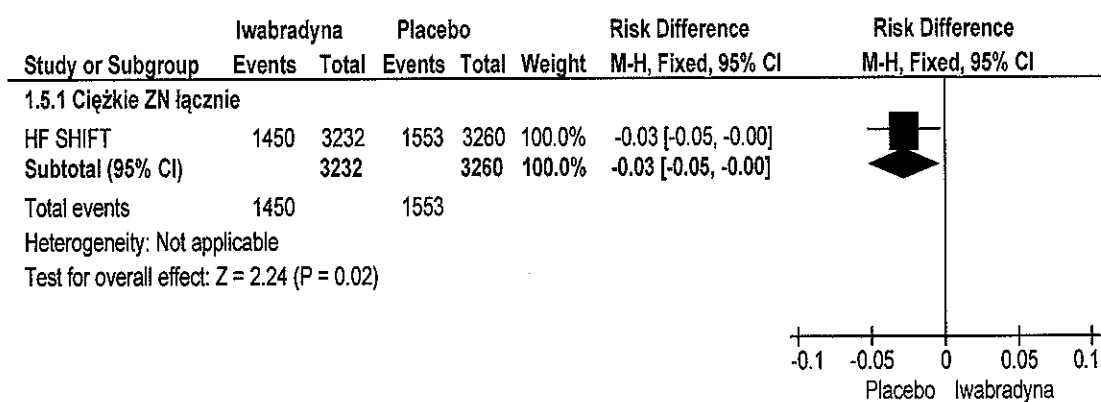
Zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN łącznie	1	3232/3260	0,94 [0,89; 0,99]	0,03	-0,03 [-0,05; -0,003]	0,02	na*

\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

**Rysunek 38. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RR).**



**Rysunek 39. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RD).**



### 6.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów

Wyniki badania SHIFT wykazały, że częstości występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów były porównywalne w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo. Jedynie zaburzenia układu nerwowego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd (RR=0,74



[95%CI: 0,59; 0,92], p=0,007; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,004], p=0,006; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na).

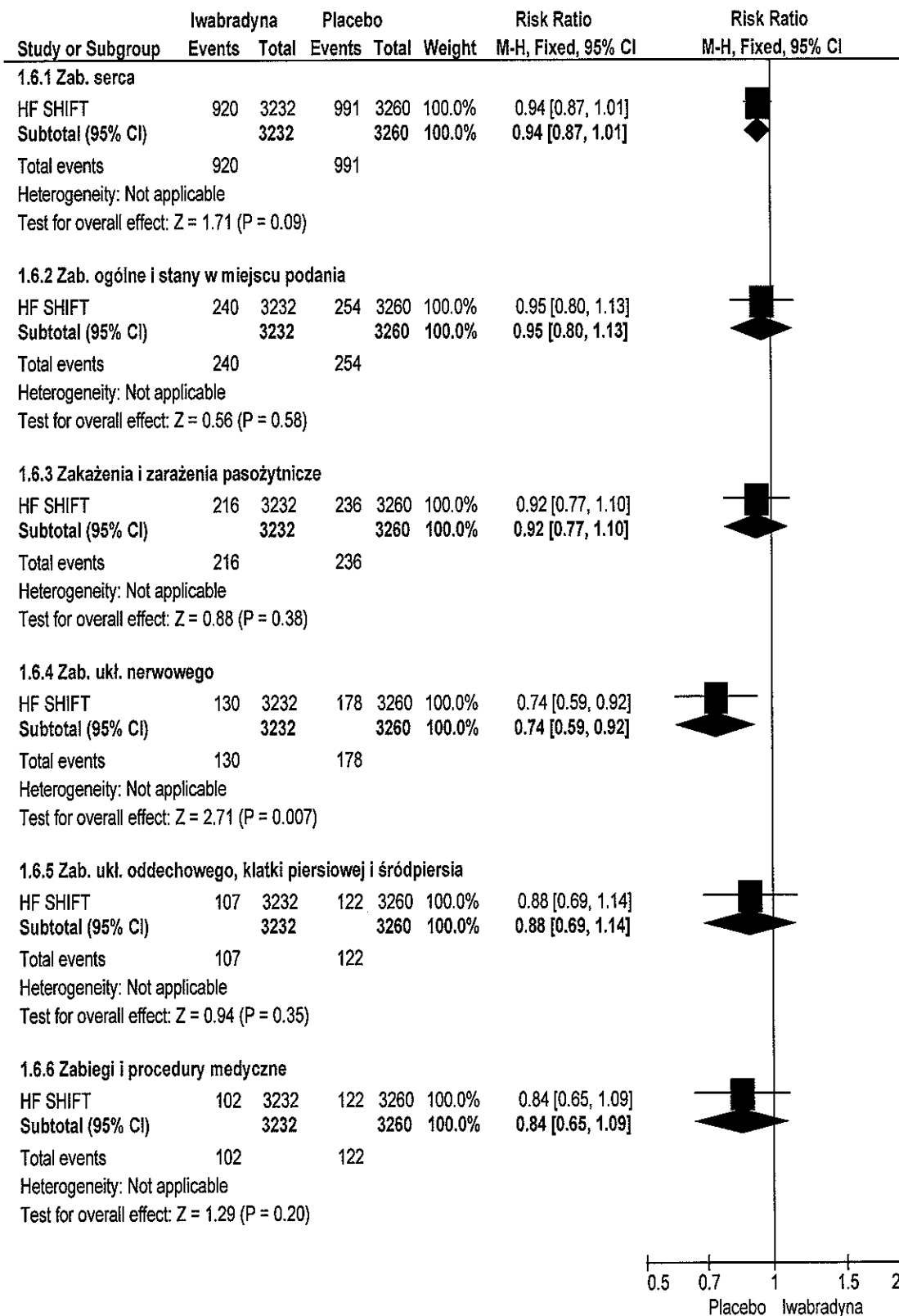
**Tabela 58. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów.**

Zdarzenie niepożądane badań	Liczba	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zab. serca	1	3232/3260	0,94 [0,87; 1,01]	0,09	-0,02 [-0,04; 0,003]	0,09	na
zab. ogólne i stany w miejscu podania	1	3232/3260	0,95 [0,80; 1,13]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	3232/3260	0,92 [0,77; 1,10]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
zab. ukł. nerwowego	1	3232/3260	0,74 [0,59; 0,92]	0,007	-0,01 [-0,02; -0,004]	0,006	na*
zab. ukł. oddechowego; klatki piersiowej i śródpiersia	1	3232/3260	0,88 [0,69; 1,14]	ns	-0,004 [-0,01; 0,005]	ns	na
zabiegi i procedury medyczne	1	3232/3260	0,84 [0,65; 1,09]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na
zab. żołądka i jelit	1	3232/3260	0,87 [0,66; 1,15]	ns	-0,004 [-0,01; 0,004]	ns	na
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	1	3232/3260	1,12 [0,80; 1,58]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
zab. nerek i dróg moczowych	1	3232/3260	1,09 [0,74; 1,62]	ns	0,001 [-0,005; 0,01]	ns	na
zab. wątroby i dróg żółciowych	1	3232/3260	0,75 [0,46; 1,21]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
zab. oka	1	3232/3260	1,40 [0,69; 2,85]	ns	0,002 [-0,002; 0,005]	ns	na

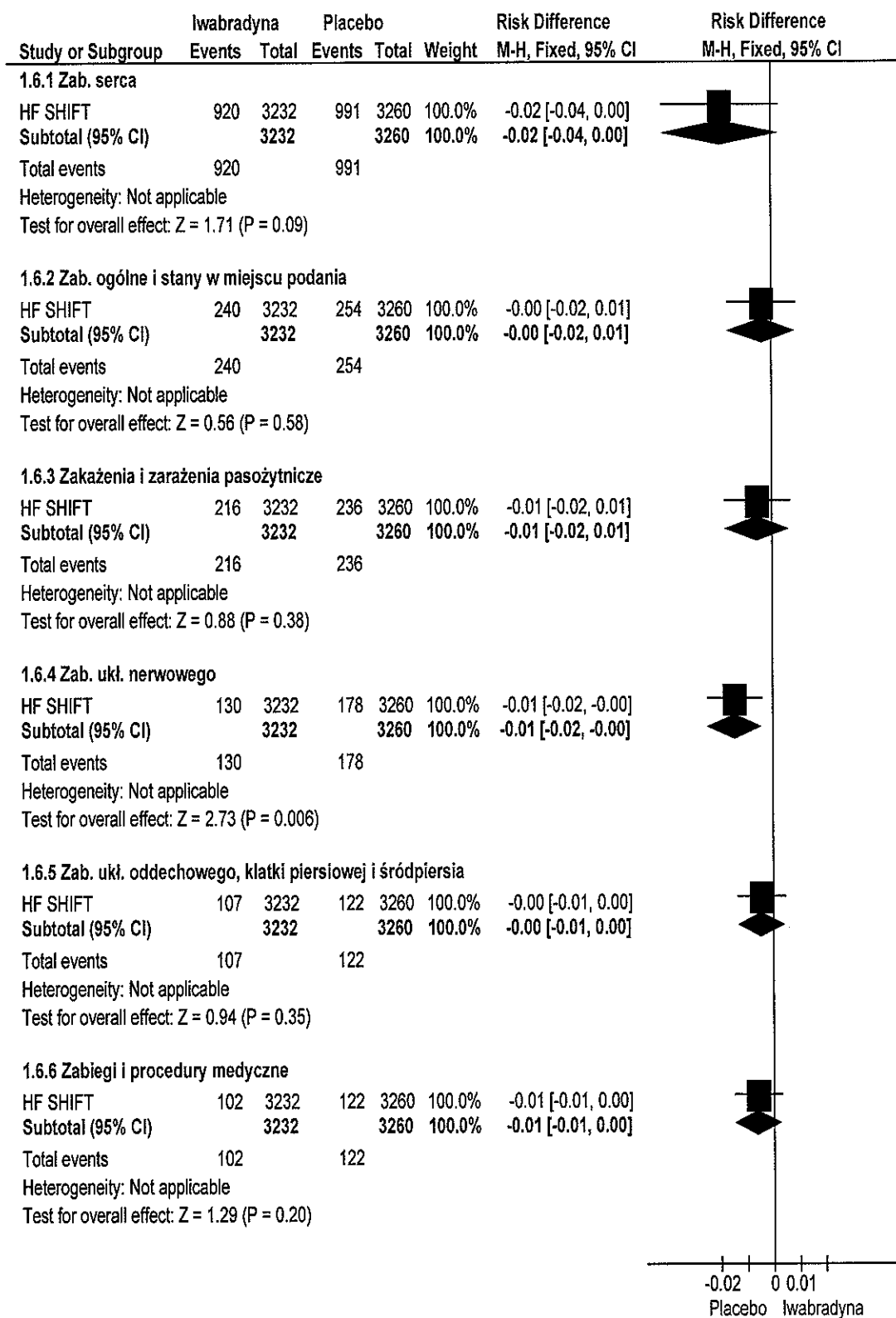
zab. – zaburzenia;

\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

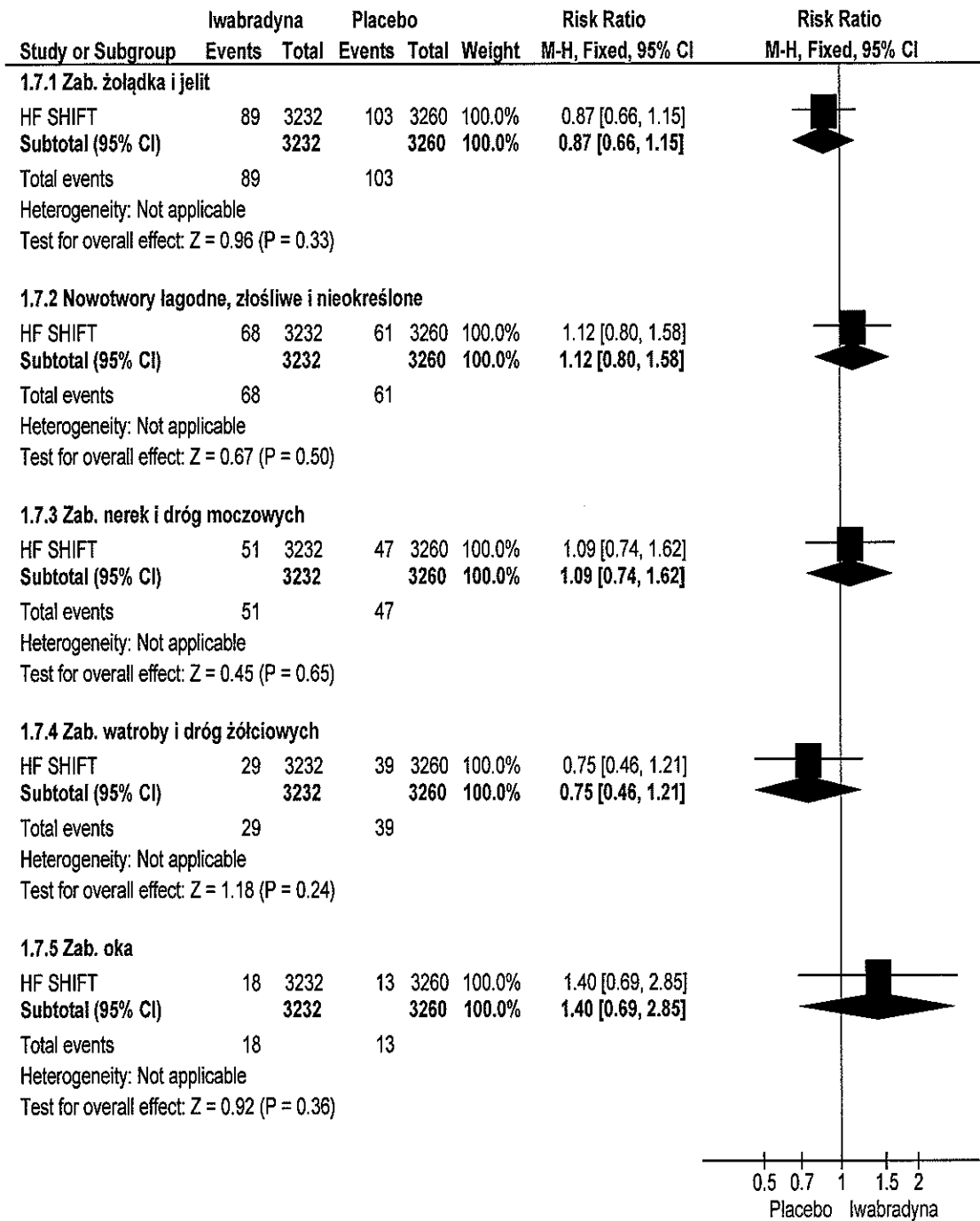
**Rysunek 40. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów (RR).**



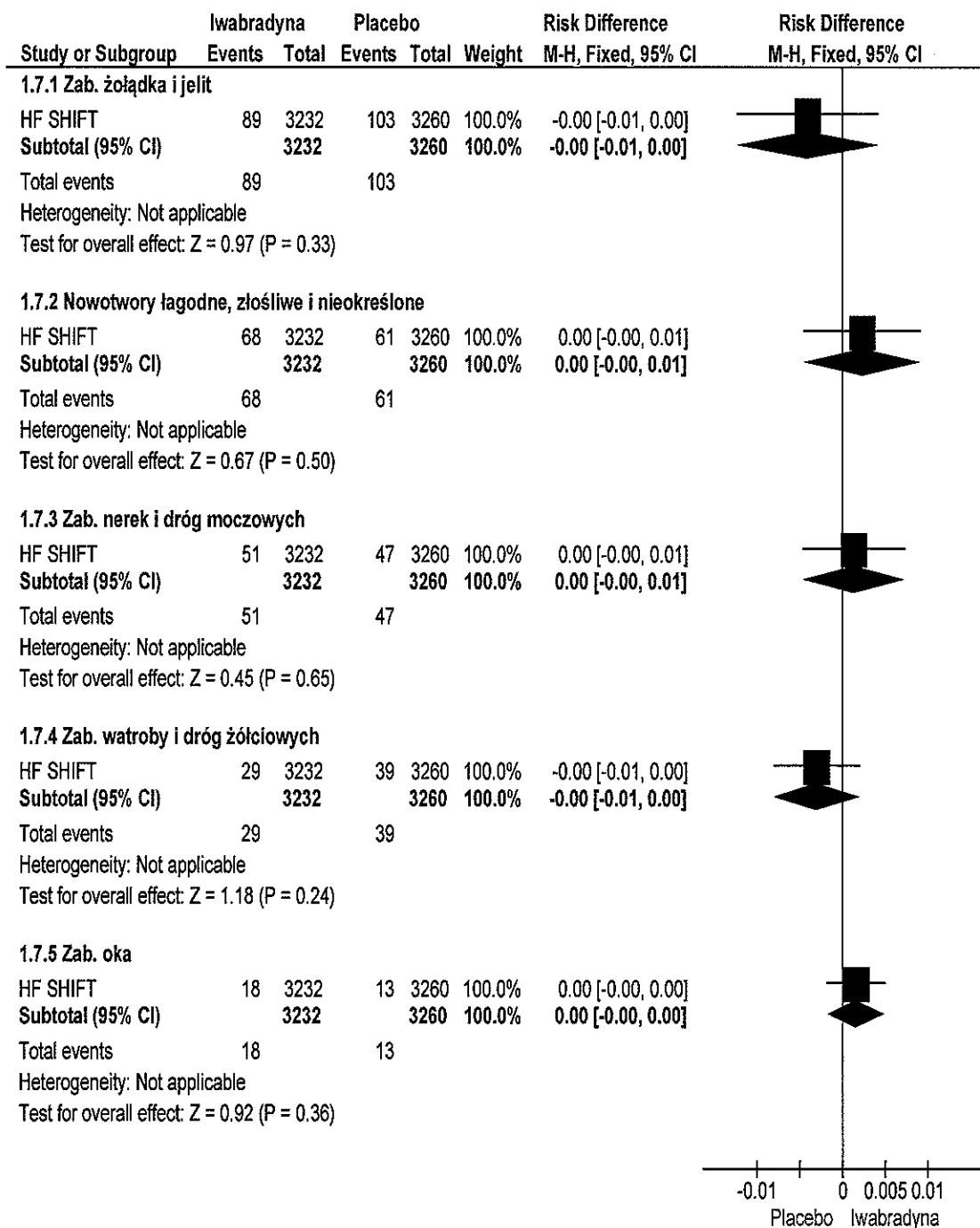
**Rysunek 41. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów (RD).**



**Rysunek 42. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów c.d. (RR)**



**Rysunek 43. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów c.d. (RD)**



---

## 6.2 Bezpieczeństwo w badaniu CARVIVA HF

Badanie CARVIVA HF było otwartym randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym w 3 ośrodkach, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 121 chorych,<sup>#</sup> których randomizowano do grup: iwabradyny (7,5 mg/2xd; n=41), iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem (iwabradyna do 5 mg/2xd, karwedilol do 12,5 mg/2xd; n=42) lub karwedilolu (do 25 mg/2xd; n=38). Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.

W badaniu autorzy wskazali, że stosowanie iwabradyny w monoterapii lub iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem jest bezpieczne u chorych z niewydolnością serca.

W publikacji brak jest szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa analizowanych terapii, w tym częstości występowania zdarzeń niepożądanych, co uniemożliwia wnioskowanie na temat bezpieczeństwa leku w tej populacji chorych.

## 6.3 Bezpieczeństwo w badaniu Kanorski 2011

Badanie Kanorski 2011 było kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, oceniającym skuteczność iwabradyny w porównaniu z metoprololem w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 100 chorych, których randomizowano do grup: iwabradyny (dawka początkowa 5 mg/2xd, średnia dawka dobową 12,1 mg; n=44) i metoprololu (dawka początkowa 12,5 mg/d, średnia dawka dobową 59,1 mg; n=56). Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

W publikacji Kanorski 2011 brak jest szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowanych terapii, w tym częstości występowania zdarzeń niepożądanych, co uniemożliwia wnioskowanie na temat bezpieczeństwa iwabradyny w tej populacji chorych.

## 6.4 Bezpieczeństwo w badaniu Mansour 2011

Badanie Mansour 2011 było kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją oceniającym skuteczność iwabradyny dodanej do leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym bez iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca i

---

<sup>#</sup>123 chorych spełniało kryteria włączenia do badania, ale 2 chorych (1 w grupie IVA i KAR i 1 w grupie KAR) przerwało badanie po randomizacji, a ponieważ nie oceniono u nich skutków leczenia, zostali wykluczeni z analizy statystycznej.

idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Egipcie.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 53 chorych, których randomizowano do grup: iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym (n=30) oraz leczenia standardowego bez iwabradyny (n=23). Iwabradynę w badaniu podawano początkowo w dawce 2,5 mg/d przez 1 tydzień. Następnie dawkę zwiększano kolejno do: 2,5 mg/2xd (1 tydzień), 5 mg rano i 2,5 mg wieczorem (1 tydzień), 5 mg/2xd (1 tydzień), 7,5 mg rano i 3,75 mg wieczorem (1 tydzień) oraz 7,5 mg/2xd.

Iwabradynę w badaniu stosowano przez 3 miesiące, a średni okres obserwacji chorych wynosił 13,5 miesiąca.

W publikacji Mansour 2011, poza częstością występowania zgonów (ocenianych w analizie skuteczności), brak jest szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa iwabradyny, w tym częstości występowania zdarzeń niepożądanych, co uniemożliwia wnioskowanie na temat bezpieczeństwa leku w tej populacji chorych.

---

## 7 Populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min

Skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem leku) oceniano w publikacji Bohm 2012, na podstawie badania SHIFT – analiza *post hoc*.

W publikacji analizowano 4 150 chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min oraz 2 351 chorych z częstością rytmu  $< 75$  uderzeń/min (łącznie 6 501 chorych). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki jedynie dla populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zarejestrowane wskazanie iwabradyny).

Średni okres obserwacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wynosił 22,5 miesiąca.

W publikacji analizowano pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu SHIFT (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) oraz inne punkty końcowe, takie jak: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Chorzy z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w porównaniu do chorych o niższej częstości rytmu serca charakteryzowali się niższym średnim wiekiem, większym odsetkiem osób aktualnie palących papierosy, mniejszą wartością LVEF i wyższą klasą NYHA. U osób tych częściej występowała niewydolność serca z przyczyn innych niż niedokrwienne. Pomimo, iż mniejszy odsetek chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min przyjmował beta-adrenolityki, to zbliżone odsetki chorych w obu grupach otrzymywały optymalną dawkę oraz co najmniej 50% dawki optymalnej tych leków. Odsetek chorych stosujących glikozydy naparstnicy był istotnie statystycznie wyższy w grupie chorych o częstości rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min niż w grupie o częstości  $< 75$  uderzeń/min (23,9 vs 18,0%,  $p < 0.0001$ ).

Nie obserwowano różnic w charakterystyce początkowej chorych w grupach iwabradyny i placebo, zarówno dla grupy chorych o częstości rytmu serca  $\geq 75$ , jak i  $< 75$  uderzeń/min.



**Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Wiek, średnia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	Aktualne palenie tytoniu, n (%)	BMI, średnia (SD), kg/m <sup>2</sup>	Częstość rytmu serca, średnia (SD), uderzenia/min	SBP, średnia (SD), mmHg	DBP, średnia (SD), mmHg	LVEF, średnia (SD), %	Klirens kreatyniny, średnia (SD), ml/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>SHIFT ≥ 75 ud./min</b>										
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	59,7 (11,2)	1 570 (77)	381 (19)	28,1 (5,3)	84,3 (9,1)	121,6 (16,7)	75,8 (9,9)	28,7 (5,2)	75,7 (23,5)
PLA	2 098	59,5 (11,7)	1 617 (77)	402 (19)	27,9 (5,1)	84,6 (9,4)	121,2 (16,1)	75,7 (9,5)	28,5 (5,3)	75,5 (23,1)
<b>SHIFT &lt;75 ud./min</b>										
IVA 7,5 mg/2xd	1 188	62,5 (11,0)	891 (75)	160 (13)	27,9 (4,7)	71,8 (1,6)	122,6 (14,9)	75,6 (9,1)	29,7 (5,0)	72,6 (21,7)
PLA	1 163	61,1 (11,1)	889 (76)	175 (15)	28,1 (4,8)	71,9 (1,4)	121,8 (15,4)	75,4 (9,2)	29,7 (4,9)	73,8 (23,0)

IVA – iwabradyna; PLA – placebo; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*).

**Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012 – c.d.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Stopień wg NYHA, n (%)	Stopień III wg NYHA, n (%)	Stopień IV wg NYHA, n (%)	Czas trwania HF, średnia (SD), lata	HF z przyczyn niedokrwienne, n (%)	Zawał mięśnia sercowego, n (%)	Nadciśnienie, n (%)	Cukrzyca, n (%)	Udar mózgu, n (%)	Migotanie lub trzepotanie przedsionków, n (%)	Niewydolność nerek, n (%)
<b>SHIFT ≥ 75 ud./min</b>												
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	977 (48)	1 035 (50)	40 (2)	3,46 (4,13)	1 359 (66)	1 124 (55)	1 333 (65)	638 (31)	141 (7)	154 (8)	122 (6)
PLA	2 098	975 (46)	1 076 (51)	47 (2)	3,38 (4,00)	1 362 (65)	1 138 (54)	1 349 (64)	665 (32)	189 (9)	162 (8)	121 (6)
<b>SHIFT &lt;75 ud./min</b>												
IVA 7,5 mg/2xd	1 188	608 (51)	569 (48)	10 (1)	3,61 (4,42)	856 (72)	705 (59)	828 (70)	335 (28)	87 (7)	108 (9)	96 (8)
PLA	1 163	609 (52)	539 (46)	14 (1)	3,63 (4,41)	838 (72)	698 (60)	800 (69)	339 (29)	104 (9)	94 (8)	79 (7)

IVA – iwabradyna; PLA – placebo; HF – niewydolność serca.

**Tabela 61. Charakterystyka populacji chorych włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012 - c.d.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Leczenie beta-adrenolitykami, n (%)	Leczenie inhibitorami ACE lub ARB, n (%)	Leczenie lekami moczopędnymi, n (%)	Leczenie antagonistami aldosteronu, n (%)	Leczenie glikozydami napatrniczy, n (%)	Terapia resynchronizująca i/lub wszczepialny kardioverter-defibrylator, n (%)
<b>SHIFT ≥ 75 ud./min</b>							
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	1 794 (87)	1 852 (90)	1 743 (85)	1 286 (63)	478 (23)	66 (3)
PLA	2 098	1 845 (88)	1 896 (90)	1 741 (83)	1 271 (61)	512 (24)	94 (4)
<b>SHIFT &lt;75 ud.min</b>							
IVA 7,5 mg/2xd	1 188	1 102 (93)	1 110 (93)	975 (82)	694 (58)	227 (19)	44 (4)
PLA	1 163	1 075 (92)	1 061 (91)	951 (82)	667 (57)	197 (17)	39 (3)

IVA - iwabradyna; PLA - placebo; ACE - konwertaza angiotensyny (ang. *Angiotensin Converting Enzyme*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*).

**Tabela 62. Charakterystyka populacji chorych włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012 - dawkowanie beta-adrenolityków.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Leczenie optymalnymi dawkami beta-adrenolityków, n (%)	Leczenie dawkami ≥50% optymalnej dawki beta-adrenolityków, n (%)
<b>SHIFT ≥ 75 ud./min</b>			
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	467 (26)	974 (55)
PLA	2 098	471 (26)	1 012 (56)
<b>SHIFT &lt;75 ud.min</b>			
IVA 7,5 mg/2xd	1 188	276 (26)	607 (57)
PLA	1 163	274 (26)	585 (56)

IVA - iwabradyna; PLA - placebo

## 7.1 Skuteczność

Do analizy skuteczności w publikacji Bohm 2012 włączono 4 150 chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min. Mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 22,5 miesiąca.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w badaniu SHIFT.

**Tabela 63. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – zestawienie wyników: złożone punkty końcowe.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, n (%)
<b>SHIFT <math>\geq 75</math> ud./min</b>		
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	545 (27)
PLA	2 098	688 (33)

**Tabela 64. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – zestawienie wyników c.d.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon z przyczyn jakiegokolwiek przyczyn, n (%)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	Zgon z powodu niewydolności serca, n (%)	Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyn, n (%)	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, n (%)	Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)
<b>SHIFT <math>\geq 75</math> ud./min</b>							
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	340 (17)	304 (15)	78 (4)	796 (39)	363 (18)	640 (31)
PLA	2 098	407 (19)	364 (17)	126 (6)	932 (44)	503 (24)	779 (37)

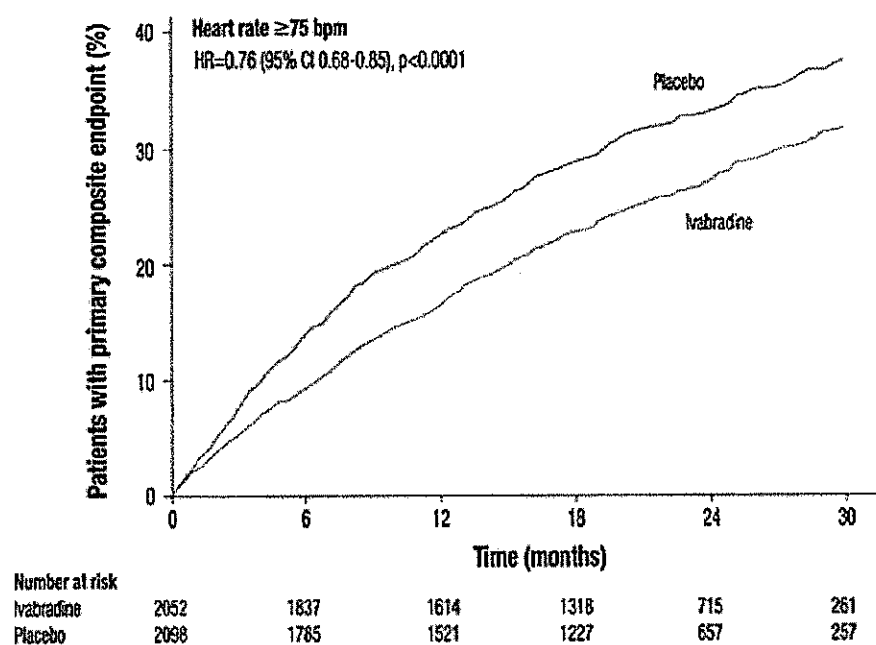
**Tabela 65. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – zestawienie wyników c.d.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Redukcja częstości rytmu serca po 28 dniach, średnia (SD), uderzenia/min
<b>SHIFT <math>\geq 75</math> ud./min</b>		
IVA 7,5 mg/2xd	2 052	17,5 (11,5)
PLA	2 098	5,7 (11,3)

### 7.1.1 Złożone punkty końcowe

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszyła o 24% częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (**zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca**) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p<0,0001$ ).

Rysunek 44. Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (źródło: Bohm 2012).

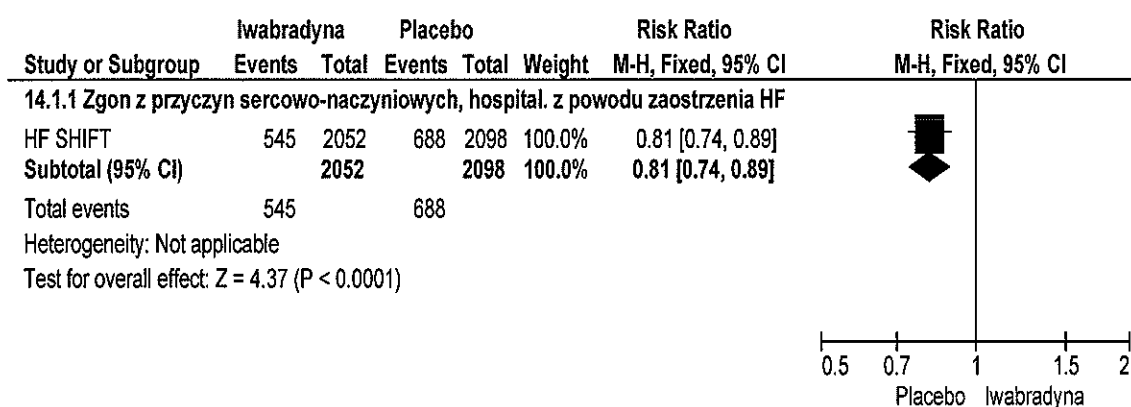


Wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca** (pierwszorzędowy punkt końcowy) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,81 [95%CI: 0,74; 0,89],  $p<0,0001$ ; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 29]).

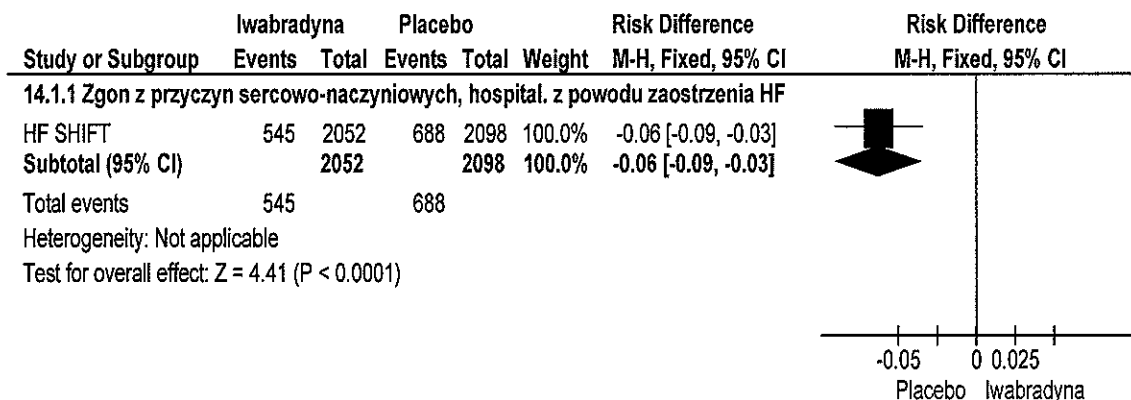
**Tabela 66. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe.**

Punkt końcowy	Liczba badań	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	1	2 052/ 2 098	0,81 [0,74; 0,89]	<0,0001	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001	17 [12; 29]

**Rysunek 45. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RR).**



**Rysunek 46. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RD).**



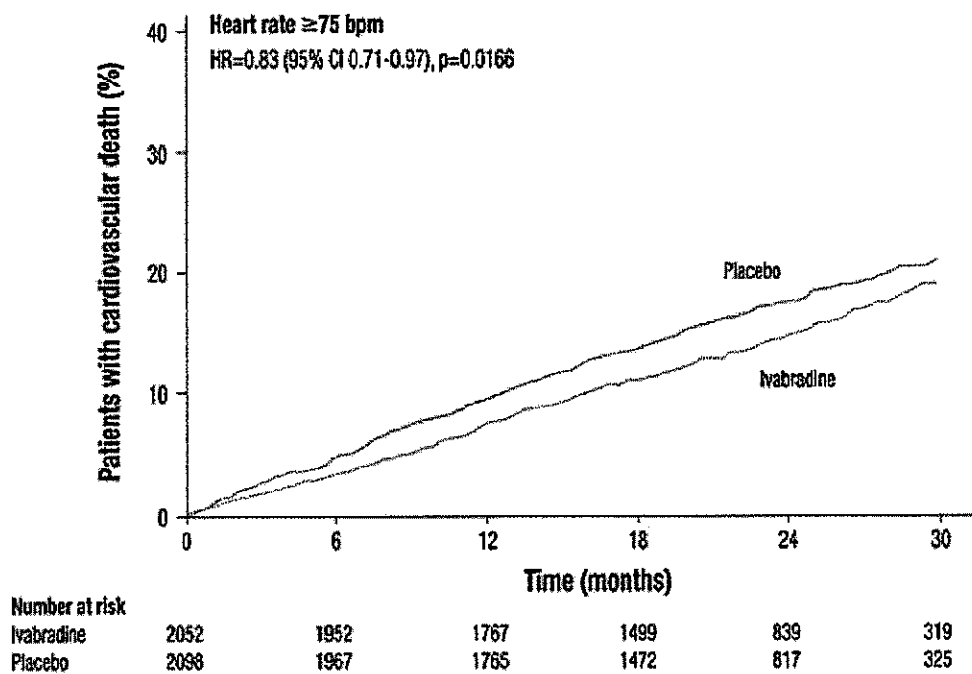
### 7.1.2 Zgony

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 17% częstość występowania **zgonu niezależnie od przyczyny** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96], p=0,0109).

Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości występowania **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych**. Redukcja o 17% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], p=0,0166).

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 39% częstość występowania **zgonu z powodu niewydolności serca** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81], p=0,0006).

Rysunek 47. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (źródło: Bohm 2012).

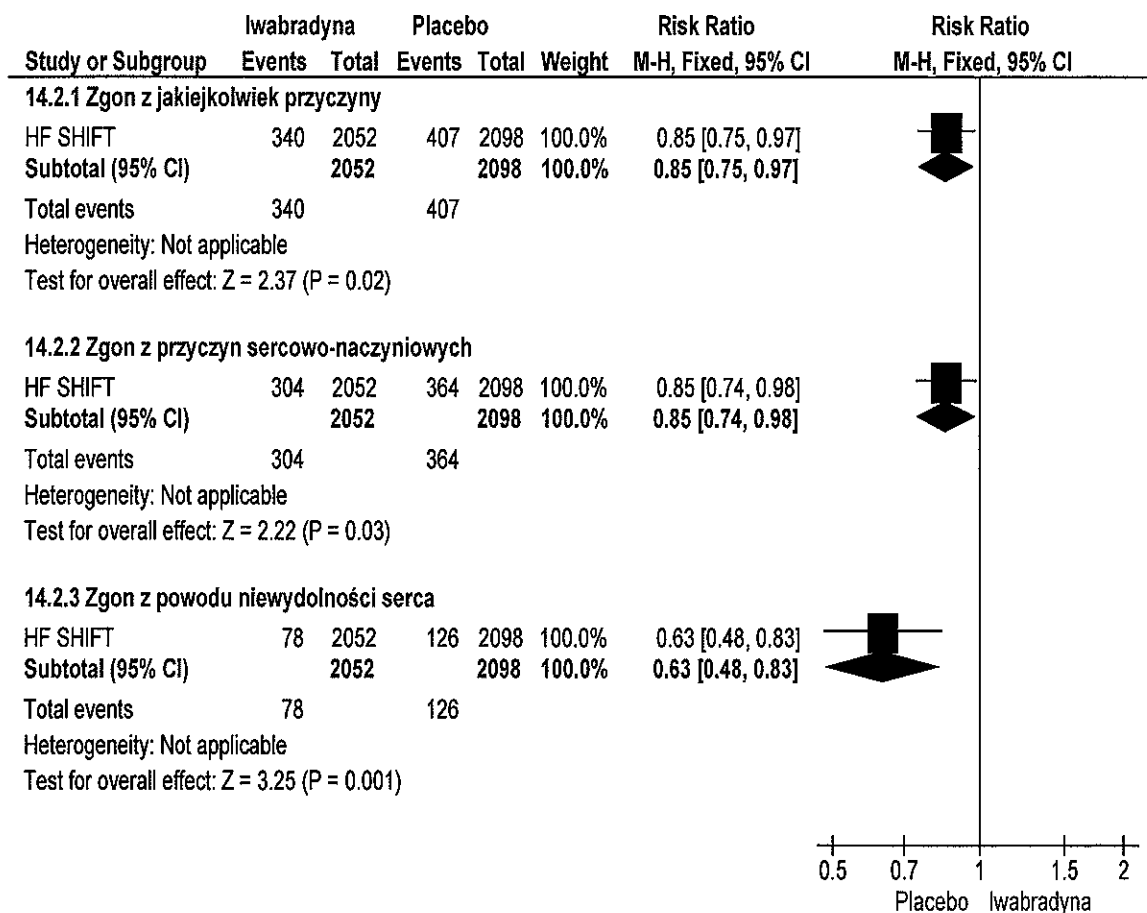


Wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min istotnie statystycznie zmniejszało częstość występowania **zgonu niezależnie od przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** oraz **zgonu z powodu niewydolności serca** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo (odpowiednio: RR=0,85 [95%CI: 0,75; 0,97], p=0,02; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,005], p=0,02; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=36 [95%CI: 20; 202]; RR=0,85 [95%CI: 0,74; 0,98], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,003], p=0,03; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=40 [95%CI: 21; 332] oraz RR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,83], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=46 [95%CI: 29; 112]).

**Tabela 67. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zgony.**

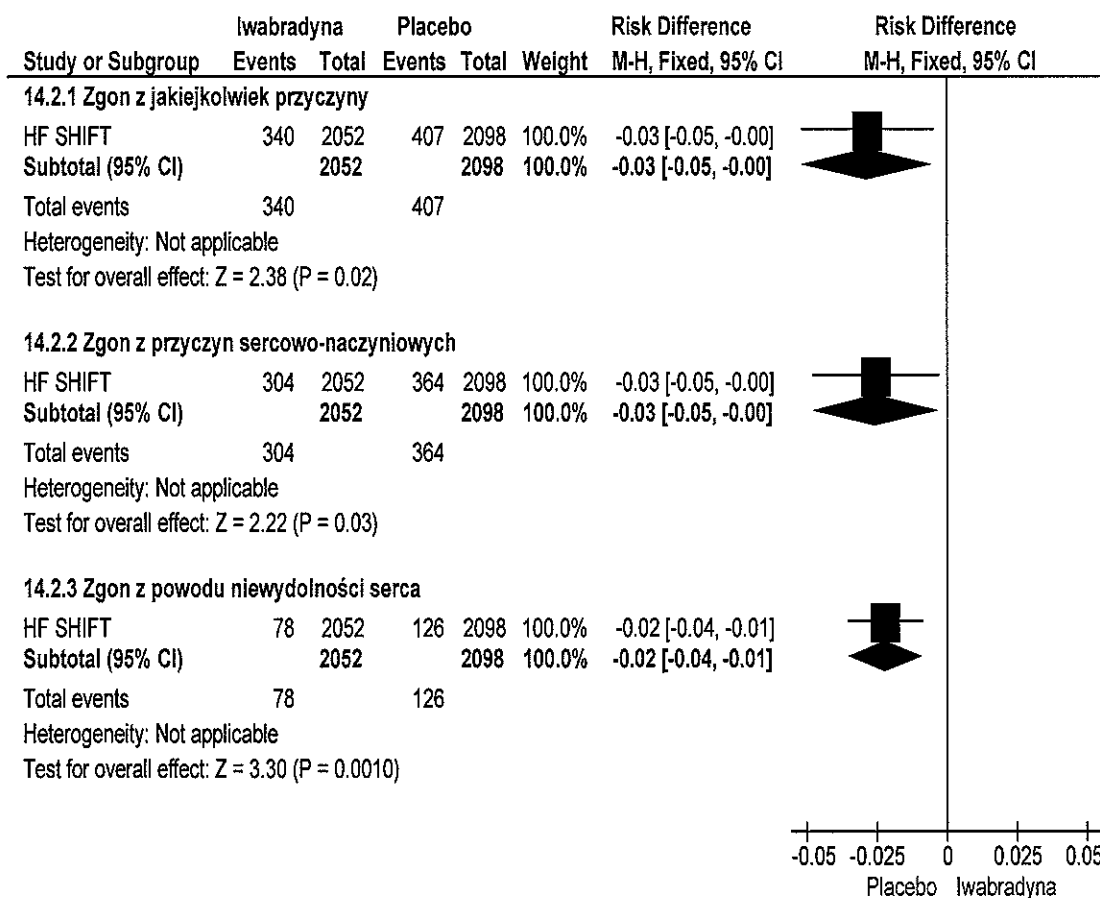
Punkt końcowy	Liczba badań	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon niezależnie od przyczyny	1	2 052/2 098	0,85 [0,75; 0,97]	0,02	-0,03 [-0,05; -0,005]	0,02	36 [20; 202]
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1	2 052/2 098	0,85 [0,74; 0,98]	0,03	-0,03 [-0,05; -0,003]	0,03	40 [21; 332]
zgon z powodu niewydolności serca	1	2 052/2 098	0,63 [0,48; 0,83]	0,001	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,001	46 [29; 112]

**Rysunek 48. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zgony (RR).**





**Rysunek 49. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zgony (RD).**



### 7.1.3 Hospitalizacje

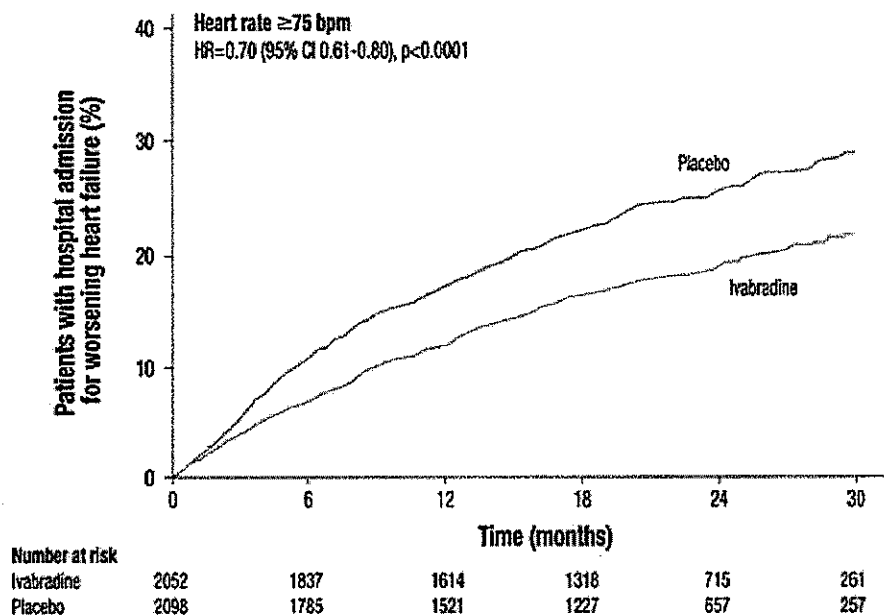
W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 18% częstość występowania **hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90],  $p < 0,0001$ ).

Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości występowania **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca**. Redukcja o 30% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80],  $p < 0,0001$ ).

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 21% częstość występowania **hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych** w grupie leczonych tym lekiem w

porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,88], p<0,0001).

Rysunek 50. Krzywa Kaplana-Meiera dla hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (źródło: Bohm 2012).

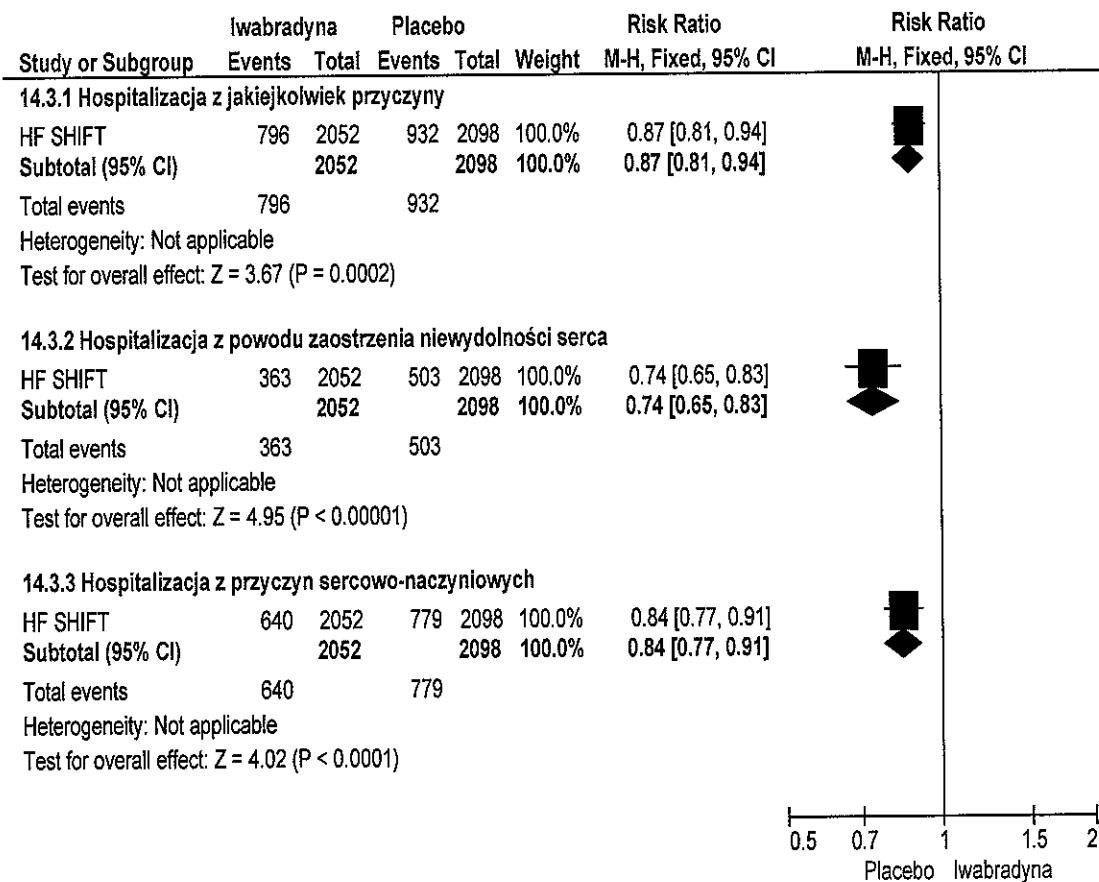


Wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min związane jest z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania **hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny** (RR=0,87 [95%CI: 0,81; 0,94], p=0,0002; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p=0,0002; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=18 [95%CI: 12; 38]), **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca** (RR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,83], p<0,00001; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,04], p<0,00001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=16 [95%CI: 12; 27]) oraz **hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych** (RR=0,84 [95%CI: 0,77; 0,91], p<0,0001; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p<0,0001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 33]).

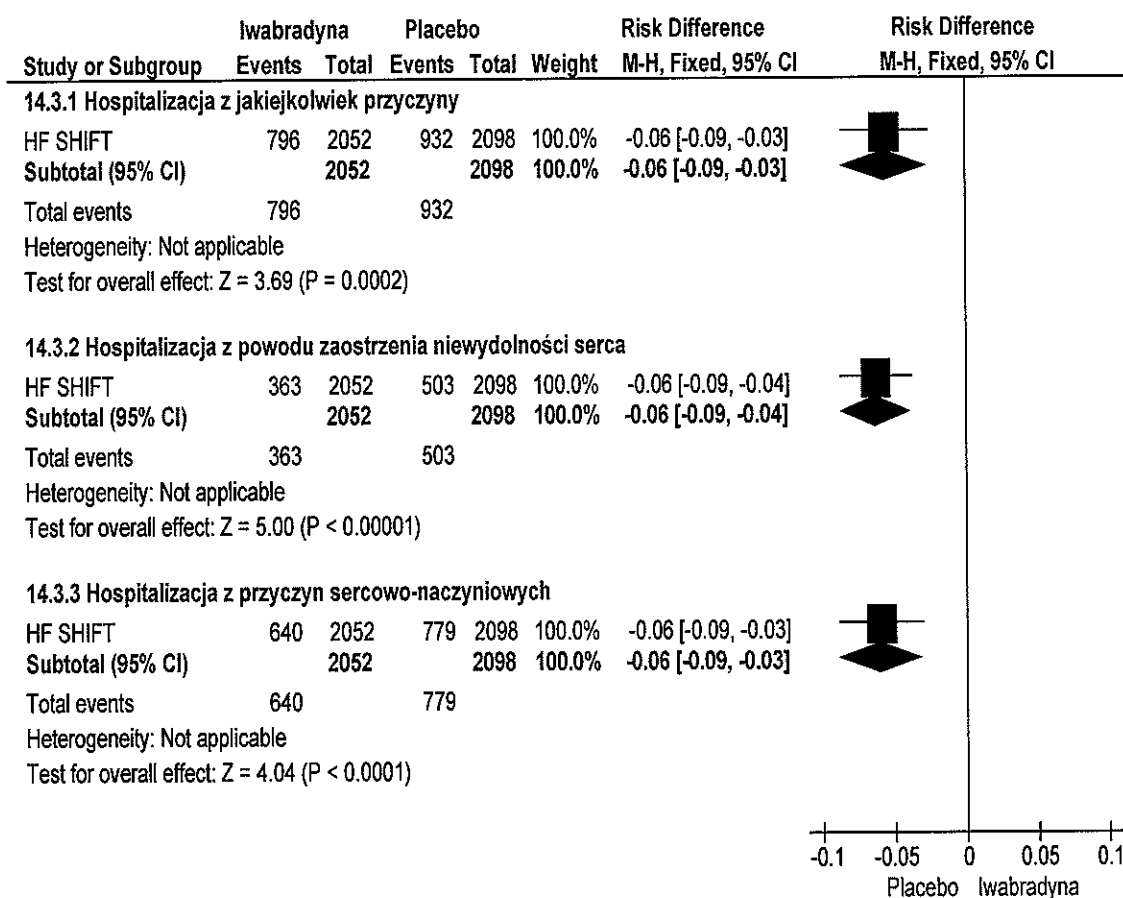
**Tabela 68. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1	2 052/ 2 098	0,87 [0,81; 0,94]	0,0002	-0,06 [-0,09; -0,03]	0,0002	18 [12; 38]
hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	1	2 052/ 2 098	0,74 [0,65; 0,83]	<0,00001	-0,06 [-0,09; -0,04]	<0,00001	16 [12; 27]
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	1	2 052/ 2 098	0,84 [0,77; 0,91]	<0,0001	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001	17 [12; 33]

**Rysunek 51. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RR).**



**Rysunek 52. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RD).**



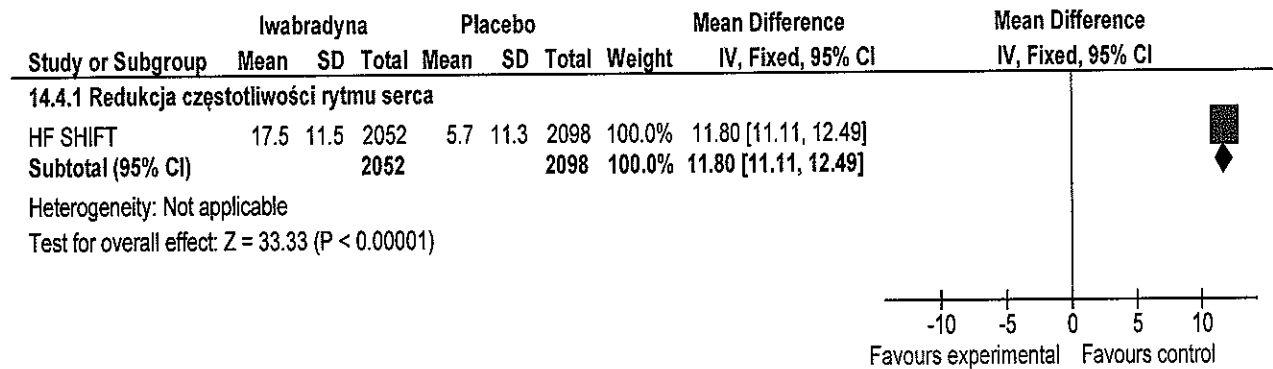
#### 7.1.4 Redukcja częstości rytmu serca

Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała istotnie statystycznie większą **redukcję częstości rytmu serca** niż placebo (MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49] uderzeń/min,  $p < 0,00001$ ).

**Tabela 69. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca.**

Punkt końcowy	Liczba badań	$N_i/N_k$	MD [95%CI]	p
redukcja częstości rytmu serca	1	2 052/2 098	11,80 [11,11; 12,49]	<0,00001

**Rysunek 53. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca (MD).**



## 7.2 Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa w publikacji Bohm 2012 włączono chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=4 141). Mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 22,5 miesiąca.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w badaniu SHIFT.

**Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – zestawienie wyników: ZN łącznie, ciężkie ZN łącznie i ZN powodujące przerwanie leczenia.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)
<b>SHIFT <math>\geq 75</math> ud./min</b>				
IVA 7,5 mg/2xd	2 046	1 554 (76)	300 (15)	892 (44)
PLA	2 095	1 697 (77)	295 (14)	1 020 (49)

\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

**Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Niewydolność serca, n (%)	Bradykardia objawowa, n (%)	Bradykardia bezobjawowa, n (%)	Migotanie przedsionków, n (%)	Fosfeny*, n (%)	Niewyraźne widzenie, n (%)
<b>SHIFT <math>\geq 75</math> ud./min</b>							
IVA 7,5 mg/2xd	2 046	487 (24)	84 (4)	98 (5)	161 (8)	57 (3)	11 (<1)
PLA	2 095	609 (29)	14 (1)	25 (1)	143 (7)	11 (<1)	7 (<1)

\* przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

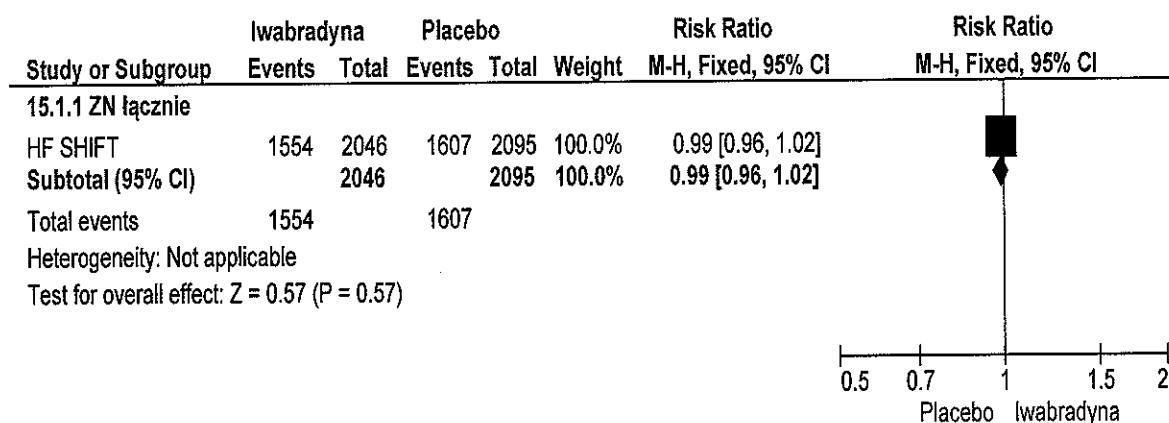
### 7.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd i w grupie placebo (RR=0,99 [95%CI: 0,96; 1,02], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,02], p=ns; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na).

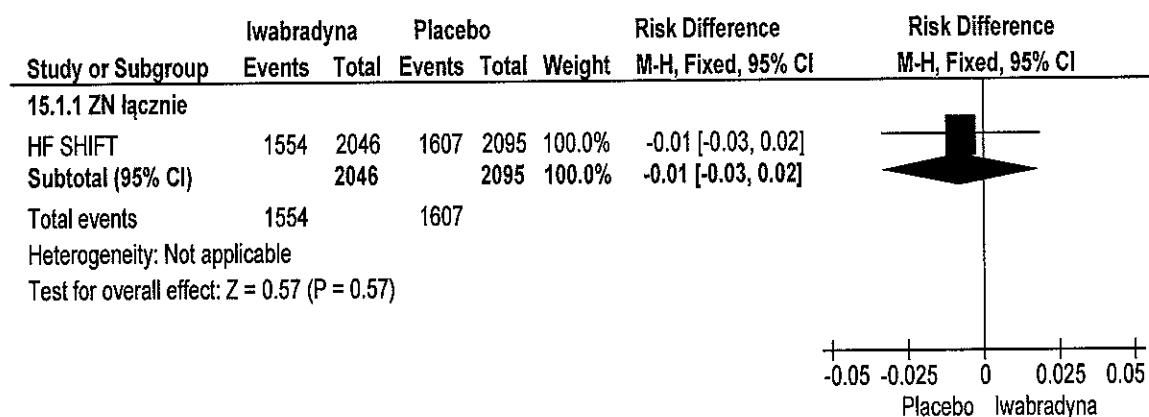
Tabela 72. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	2 046/2 095	0,99 [0,96; 1,02]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na

Rysunek 54. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RR).



Rysunek 55. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RD).



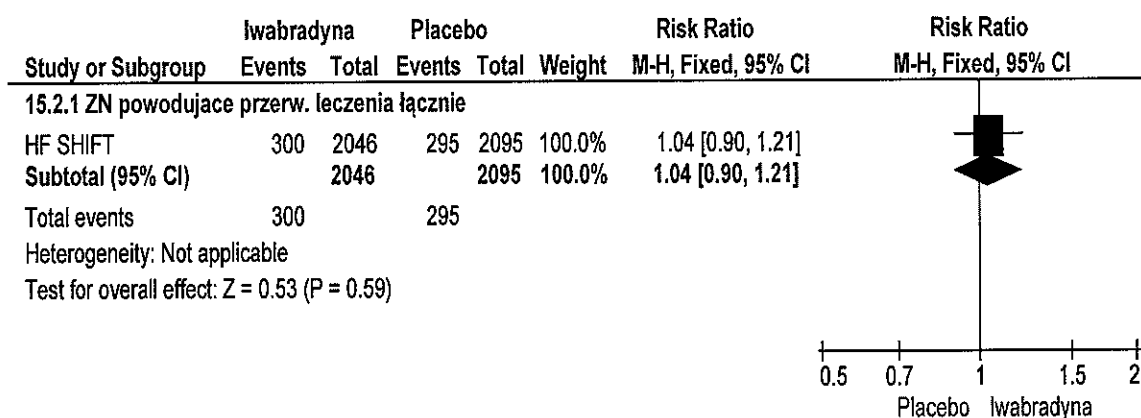
## 7.2.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo (RR=1,04 [95%CI: 0,90; 1,21], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na).

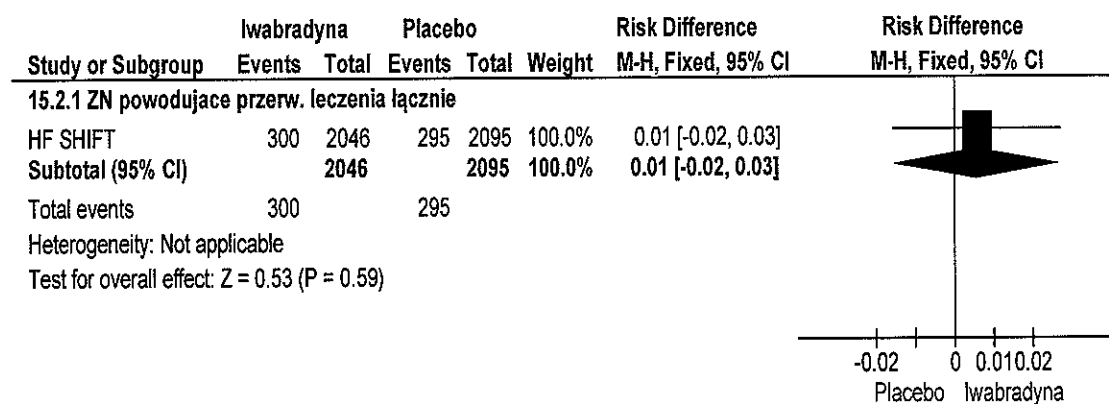
**Tabela 73. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.**

Zdarzenie niepożądane badań	Liczba	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	1	2 046/2 095	1,04 [0,90; 1,21]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

**Rysunek 56. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).**



**Rysunek 57. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).**





### 7.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny 7,5 mg/2xd w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min istotnie statystycznie zmniejszyło częstość występowania **bradykardii objawowej** (RR=6,14 [95%CI: 3,50; 10,78],  $p < 0,00001$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,03; 0,04],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=29 [95%CI: 22; 39]), **bradykardii bezobjawowej** (RR=4,01 [95%CI: 2,60; 6,20],  $p < 0,00001$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,05],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=27 [95%CI: 21; 39]) i **fosfenów** (RR=5,31 [95%CI: 2,79; 10,09],  $p < 0,00001$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=44 [95%CI: 32; 67]) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo.

W grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała natomiast niewydolność serca (RR=1,61 [95%CI: 0,62; 4,14],  $p = ns$ ; RD=0,002 [95%CI: -0,002; 0,01],  $p = ns$ ; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na).

Częstości występowania migotania przedsionków i niewyraźnego widzenia były zbliżone w grupach iwabradyny i placebo.

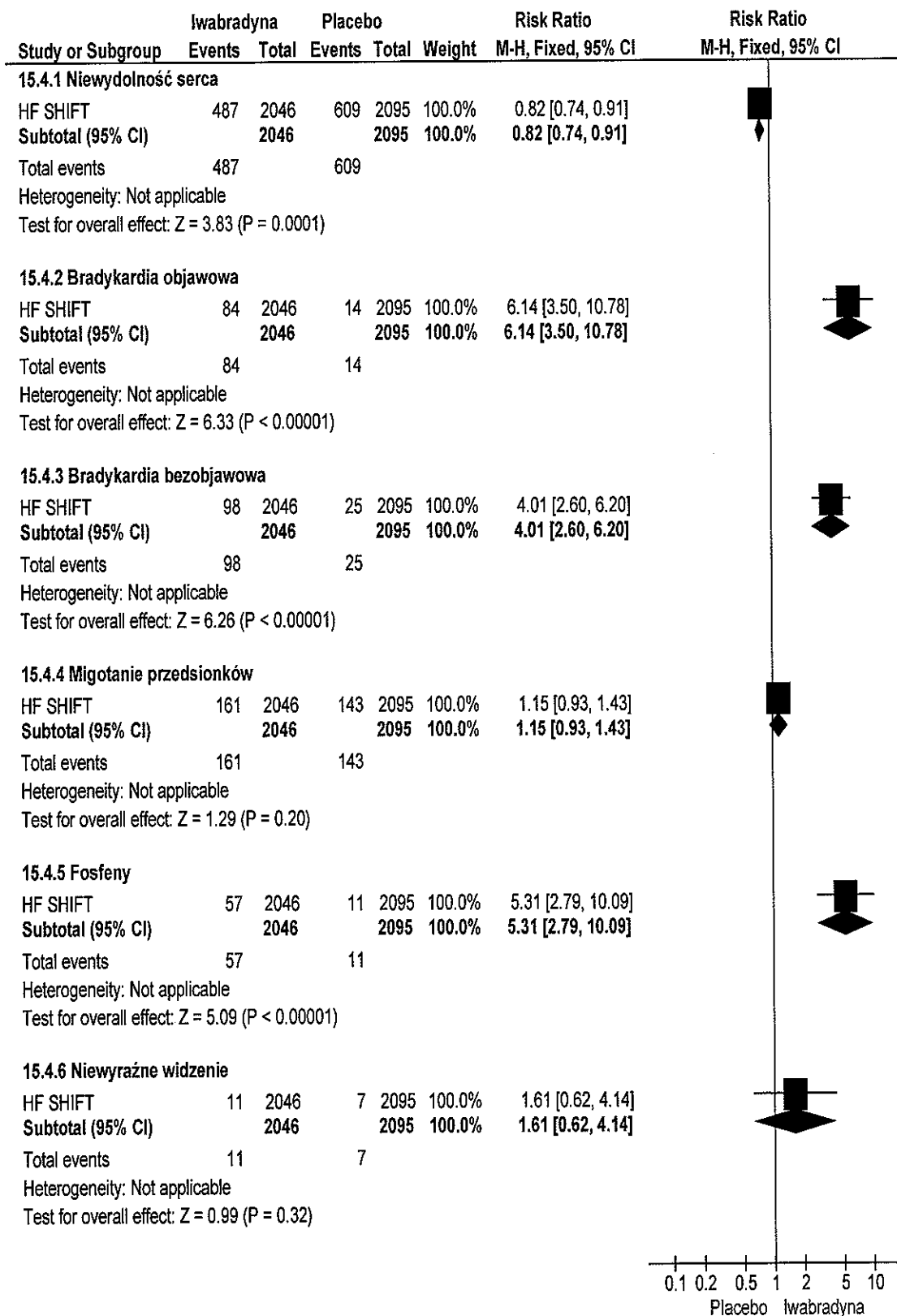
**Tabela 74. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.**

Zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
niewydolność serca	1	2 046/2 095	0,82 [0,74; 0,91]	0,0001	-0,05 [-0,08; -0,03]	0,0001	na**
bradykardia objawowa	1	2 046/2 095	6,14 [3,50; 10,78]	<0,00001	0,03 [0,03; 0,04]	<0,00001	29 [22; 39]
bradykardia bezobjawowa	1	2 046/2 095	4,01 [2,60; 6,20]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,05]	<0,00001	27 [21; 39]
migotanie przedsionków	1	2 046/2 095	1,15 [0,93; 1,43]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
fosfeny*	1	2 046/2 095	5,31 [2,79; 10,09]	<0,00001	0,02 [0,01; 0,03]	<0,00001	44 [32; 67]
niewyraźne widzenie	1	2 046/2 095	1,61 [0,62; 4,14]	ns	0,002 [-0,002; 0,01]	ns	na

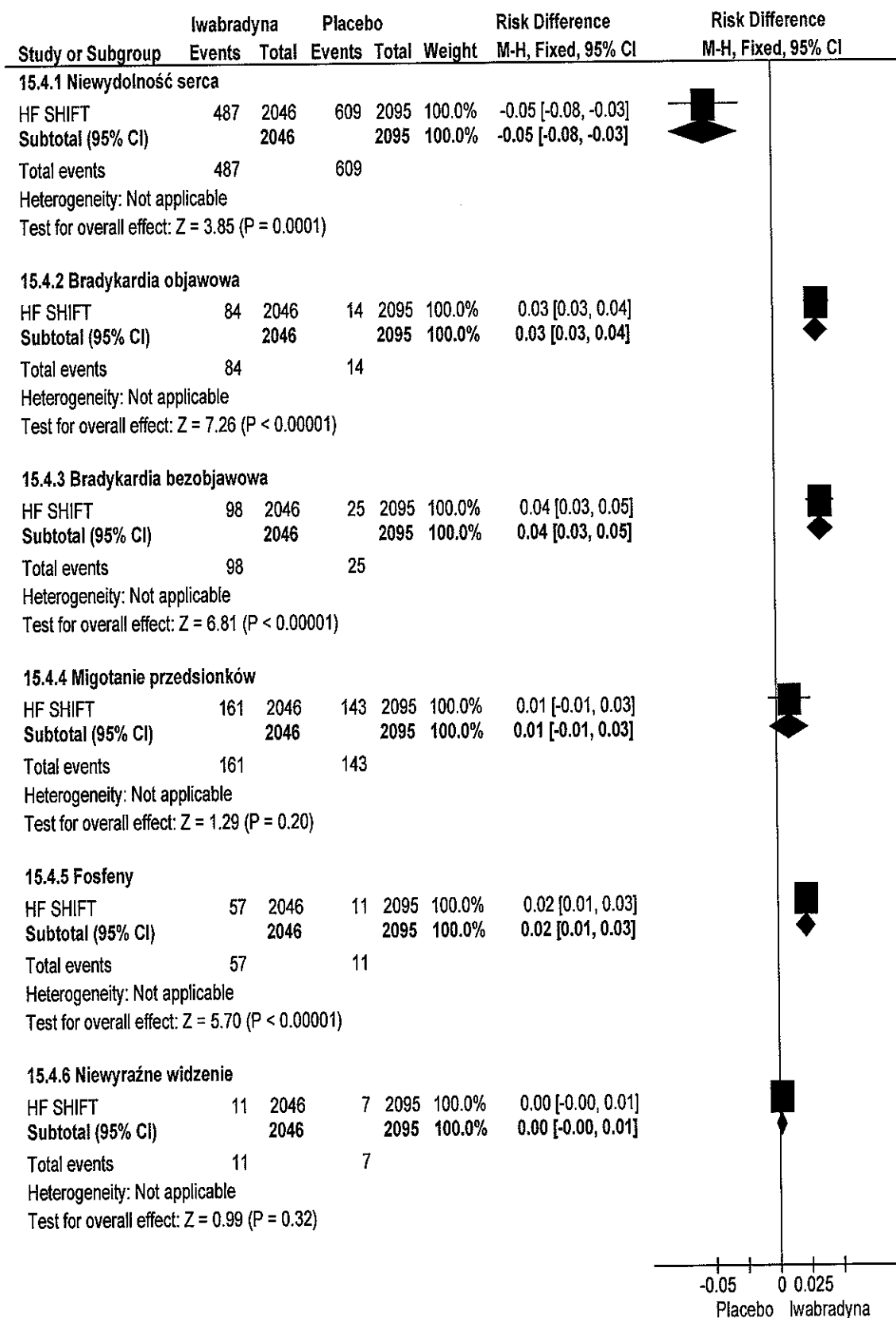
\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia;

\*\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

**Rysunek 58. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RR).**



**Rysunek 59. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RD).**



## 7.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

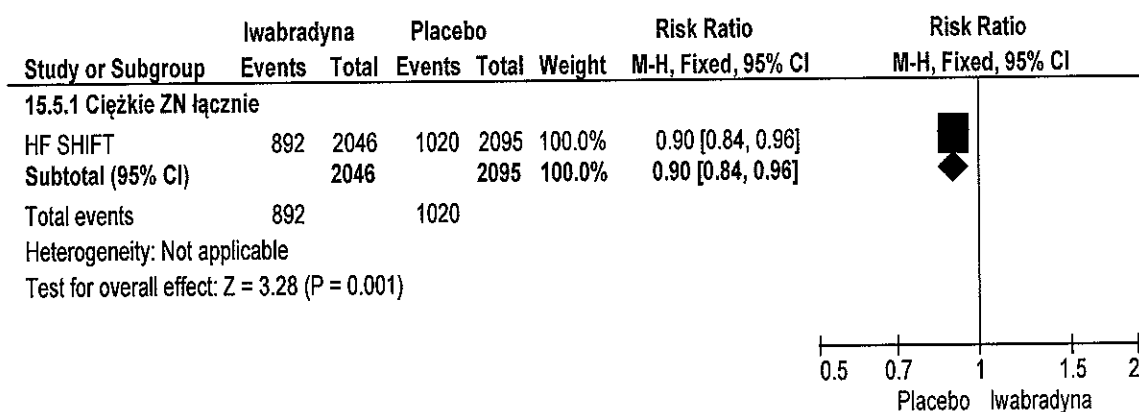
Wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd (RR=0,90 [95%CI: 0,84; 0,96],  $p=0,001$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02],  $p=0,001$ ; NNH<sub>22,5 mies.</sub>=na).

**Tabela 75. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie.**

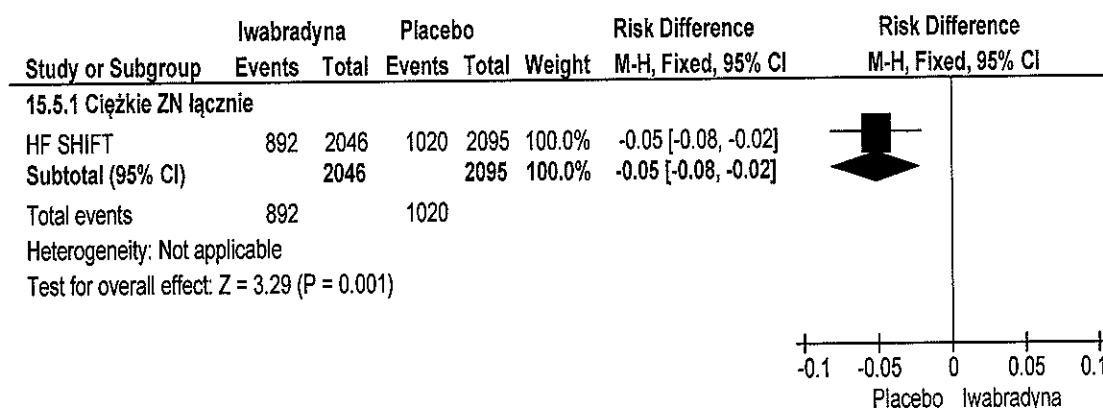
Zdarzenie niepożądane badań	Liczba	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN łącznie	1	2 046/2 095	0,90 [0,84; 0,96]	0,001	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,001	na*

\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

**Rysunek 60. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RR).**



**Rysunek 61. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RD).**



## **8 Zestawienie wyników**

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca (populacja całkowita; rozdział 1.1) oraz wyniki dotyczące populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zarejestrowane wskazanie iwabradyny; rozdział 8.2).

## 8.1 Populacja całkowita

Tabela 76. Analiza skuteczności w populacji całkowitej – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]	HR [95%CI]	p
Badanie SHIFT (Iwabradyna vs placebo)								
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	3241/3264	0,85 [0,79; 0,92]	0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0001	24 [16; 48]	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	3241/3264	0,85 [0,78; 0,92]	<0,0001	-0,05 [-0,07; -0,02]	<0,0001	23 [15; 43]	bd	bd
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	3241/3264	0,92 [0,82; 1,03]	ns	-0,01 [-0,03; 0,004]	ns	na	0,90 [0,80; 1,02]	0,09
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	3241/3264	0,92 [0,82; 1,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na	0,91 [0,80; 1,03]	ns
zgon z powodu niewydolności serca	3241/3264	0,75 [0,59; 0,96]	0,02	-0,01 [-0,02; -0,002]	0,02	88 [48; 552]	0,74 [0,58; 0,94]	0,01
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	3241/3264	0,91 [0,86; 0,97]	0,003	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,003	29 [17; 85]	bd	bd
hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	3241/3264	0,77 [0,69; 0,85]	<0,00001	-0,05 [-0,07; -0,03]	<0,00001	22 [16; 36]	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	3241/3264	0,89 [0,83; 0,96]	0,002	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,002	28 [17; 75]	bd	bd

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]	HR [95%CI]	p
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	3168/3233	1,17 [1,07; 1,27]	0,0003	0,04 [0,02; 0,06]	0,0003	26 [17; 55]	bd	bd
poprawa oceny ogólnej wg chorego	2941/2966	1,06 [1,02; 1,09]	0,0008	0,04 [0,02; 0,06]	0,0008	26 [16; 61]	bd	bd
poprawa oceny ogólnej wg lekarza	3095/3109	1,07 [1,03; 1,12]	0,001	0,04 [0,02; 0,06]	0,001	25 [16; 65]	bd	bd
Badanie CARVIVA HF (iwabradyna + karwedilol vs karwedilol)								
dystans w teście 6-cio min marszu	42/38	MD=17,40 [95%CI: -29,36; 64,16]	m, p=ns					
maksymalne zużycie tlenu	42/38	MD=-1,80 [95%CI: 0,90; 2,70]	ml/kg/min, p<0,0001					
redukcja częstości rytmu serca	42/38	MD=-6,20 [95%CI: -8,76; -3,64]	uderzeń/min, p<0,00001					
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	42/38	4,75 [1,79; 12,59]	0,002	0,39 [0,21; 0,57]	<0,0001	3 [2; 5]	bd	bd
Badanie CARVIVA HF (iwabradyna vs karwedilol)								
dystans w teście 6-cio min marszu	41/38	MD=39,10 [95%CI: -15,72; 93,92]	m, p=ns					
maksymalne zużycie tlenu	41/38	MD=2,90 [95%CI: 1,94; 3,86]	ml/kg/min, p<0,00001					
redukcja częstości rytmu serca	41/38	MD=-1,50 [95%CI: -4,43; 1,43]	uderzeń/min, p=ns					
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	41/38	7,41 [2,89; 19,00]	<0,0001	0,68 [0,52; 0,84]	<0,00001	2 [2; 2]	bd	bd
Badanie Kanorski 2011 (iwabradyna vs metoprolol)								
redukcja częstości rytmu serca	44/56	MD=2,20 [95%CI: 1,23; 3,17]	uderzeń/min, p<0,00001					
Badanie Mansour 2011 (iwabradyna vs placebo)								
zgon	30/23	0,77 [0,17; 3,45]	ns	-0,03 [-0,20; 0,14]	ns	na	bd	bd
hospitalizacje z powodu	30/23	MD=-1,10 [95%CI: -1,77; -0,43]	p=0,001					

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]	HR [95%CI]	p
zaostrzenia niewydolności serca	30/23	MD=21,00 [95%CI: 15,38; 26,62]		uderzeń/min, p<0,00001				
redukcja częstości rytmu serca	30/23	1,02 [0,25; 4,12]	ns	0,003 [-0,18; 0,19]	ns	na	bd	bd
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	30/23	MD=3,60 [95%CI: 1,17; 6,03]						



Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa w populacji całkowitej - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Badanie SHIFT (Iwabradyna vs. placebo)						
ZN łącznie	3232/3260	1,02 [0,99; 1,04]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	3232/3260	1,13 [1,001; 1,28]	0,047	0,02 [0,0002; 0,03]	0,047	60 [30; 4 798]
niewydolność serca powodująca przerw. leczenia	3232/3260	0,86 [0,63; 1,18]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
bradykardia objawowa powodująca przerw. leczenia	3232/3260	4,03 [1,52; 10,74]	0,005	0,005 [0,002; 0,01]	0,003	215 [131; 612]
bradykardia bezobjawowa powodująca przerw. leczenia	3232/3260	5,65 [2,18; 14,61]	0,0004	0,01 [0,004; 0,01]	<0,0001	141 [95; 273]
migotanie przedsionków powodujące przerw. leczenia	3232/3260	1,21 [0,94; 1,54]	ns	0,01 [-0,002; 0,02]	ns	na
fosfeny* powodujące przerw. leczenia	3232/3260	2,35 [0,61; 9,09]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
niewyraźne widzenie powodujące przerw. leczenia	3232/3260	1,01 [0,06; 16,12]	ns	0,000003 [-0,001; 0,001]	ns	na
niewydolność serca	3232/3260	0,87 [0,80; 0,94]	0,0004	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0004	na**
bradykardia objawowa	3232/3260	4,73 [3,24; 6,90]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,04]	<0,00001	28 [23; 35]
bradykardia bezobjawowa	3232/3260	3,87 [2,82; 5,29]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,05]	<0,00001	24 [20; 31]
migotanie przedsionków	3232/3260	1,23 [1,05; 1,44]	0,01	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	57 [32; 247]
fosfeny*	3232/3260	5,28 [3,15; 8,85]	<0,00001	0,02 [0,02; 0,03]	<0,00001	45 [36; 62]
niewyraźne widzenie	3232/3260	2,45 [1,02; 5,90]	0,046	0,003 [0,0002; 0,01]	0,04	322 [165; 6 426]
ciężkie ZN łącznie	3232/3260	0,94 [0,89; 0,99]	0,03	-0,03 [-0,05; -0,003]	0,02	na**
ciężkie zab. serca	3232/3260	0,94 [0,87; 1,01]	0,09	-0,02 [-0,04; 0,003]	0,09	na
ciężkie zab. ogólne i stany w miejscu podania	3232/3260	0,95 [0,80; 1,13]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3232/3260	0,92 [0,77; 1,10]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
ciężkie zab. ukł. nerwowego	3232/3260	0,74 [0,59; 0,92]	0,007	-0,01 [-0,02; -0,004]	0,006	na**

Punkt końcowy	N/N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie zab. ukł. oddechowego; klatki piersiowej i śródpiersia	3232/3260	0,88 [0,69; 1,14]	ns	-0,004 [-0,01; 0,005]	ns	na
ciężkie zabiegi i procedury medyczne	3232/3260	0,84 [0,65; 1,09]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na
ciężkie zab. żołądka i jelit	3232/3260	0,87 [0,66; 1,15]	ns	-0,004 [-0,01; 0,004]	ns	na
ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	3232/3260	1,12 [0,80; 1,58]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
ciężkie zab. nerek i dróg moczowych	3232/3260	1,09 [0,74; 1,62]	ns	0,001 [-0,005; 0,01]	ns	na
ciężkie zab. wątroby i dróg żółciowych	3232/3260	0,75 [0,46; 1,21]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
ciężkie zab. oka	3232/3260	1,40 [0,69; 2,85]	ns	0,002 [-0,002; 0,005]	ns	na

\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

\*\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

## 8.2 Populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min

Tabela 78. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]	HR [95%CI]	p
Badanie SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min (iwabradyna vs placebo)								
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	2 052/ 2 098	0,81 [0,74; 0,89]	<0,0001	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001	17 [12; 29]	HR=0,76 [0,68; 0,85]	p<0,0001
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	2 052/ 2 098	0,85 [0,75; 0,97]	0,02	-0,03 [-0,05; -0,005]	0,02	36 [20; 202]	HR=0,83 [0,72; 0,96]	p=0,0109
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2 052/ 2 098	0,85 [0,74; 0,98]	0,03	-0,03 [-0,05; -0,003]	0,03	40 [21; 332]	HR=0,83 [0,71; 0,97]	p=0,0166
zgon z powodu niewydolności serca	2 052/ 2 098	0,63 [0,48; 0,83]	0,001	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,001	46 [29; 112]	HR=0,61 [0,46; 0,81]	p=0,0006
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	2 052/ 2 098	0,87 [0,81; 0,94]	0,0002	-0,06 [-0,09; -0,03]	0,0002	18 [12; 38]	HR=0,82 [0,75; 0,90]	p<0,0001
hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	2 052/ 2 098	0,74 [0,65; 0,83]	<0,00001	-0,06 [-0,09; -0,04]	<0,00001	16 [12; 27]	HR=0,70 [0,61; 0,80]	p<0,0001
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	2 052/ 2 098	0,84 [0,77; 0,91]	<0,0001	-0,06 [-0,09; -0,03]	<0,0001	17 [12; 33]	HR=0,79 [0,71; 0,88]	p<0,0001
redukcja częstości rytmu serca	2 052/ 2 098	MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49]	uderzeń/min, p<0,00001					

**Tabela 79. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – zestawienie wyników.**

Punkt końcowy	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Badanie SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min (wabradyjna vs placebo)						
ZN łącznie	2 046/2 095	0,99 [0,96; 1,02]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	2 046/2 095	1,04 [0,90; 1,21]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
niewydolność serca	2 046/2 095	0,82 [0,74; 0,91]	0,0001	-0,05 [-0,08; -0,03]	0,0001	na**
bradykardia objawowa	2 046/2 095	6,14 [3,50; 10,78]	<0,00001	0,03 [0,03; 0,04]	<0,00001	29 [22; 39]
bradykardia bezobjawowa	2 046/2 095	4,01 [2,60; 6,20]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,05]	<0,00001	27 [21; 39]
migotanie przedsionków	2 046/2 095	1,15 [0,93; 1,43]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
fosfeny*	2 046/2 095	5,31 [2,79; 10,09]	<0,00001	0,02 [0,01; 0,03]	<0,00001	44 [32; 67]
niewyraźne widzenie	2 046/2 095	1,61 [0,62; 4,14]	ns	0,002 [-0,002; 0,01]	ns	na
ciężkie ZN łącznie	2 046/2 095	0,90 [0,84; 0,96]	0,001	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,001	na**

\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

\*\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyjni.

## 9 Ograniczenia

Do niniejszej analizy włączono 4 badania randomizowane. Badanie SHIFT zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie CARVIVA HF było badaniem otwartym, natomiast w badaniach Kanorski 2011 i Mansour 2011 nie podano informacji o zaślepieniu. Mediana okresu obserwacji w badaniu SHIFT wynosiła 22,9 miesiąca. W badaniu Kanorski 2011 chorych obserwowano przez 6 miesięcy. W badaniu Mansour 2011 okres stosowania leczenia wynosił 3 miesiące, natomiast średni okres obserwacji chorych – 13,5 miesiąca. W badaniu CARVIVA HF chorych obserwowano przez 12 tygodni (faza właściwa badania), które były poprzedzone 3-tygodniową fazą optymalizacji dawki inhibitorów ACE i przerwania leczenia beta-adrenolitykami (w razie potrzeby) oraz 4-tygodniową fazą wstępną (ocena początkowa chorych po zoptymalizowaniu dawki inhibitorów ACE).

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba odnalezionych badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę (zarejestrowane wskazanie iwabradyny). Niewielka liczba badań wynika z rejestracji wskazania dla iwabradyny dopiero w lutym 2012 roku. Jedyną analizą dla powyższego wskazania jest opracowanie *post hoc* na podstawie wyników badania SHIFT, co może być uznane za ograniczenie analiz. Niemniej, liczna populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem (N=4 150) jest przesłanką uwiarygadniającą otrzymane wyniki.

W niniejszej analizie oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, punkty końcowe oceniane jako pierwszorzędowe w badaniach klinicznych włączonych do analizy oraz redukcję częstości rytmu serca (punkt końcowy związany z mechanizmem działania iwabradyny).

Skuteczność w badaniu SHIFT oceniano w populacji 6 505 chorych (spośród których 3 241 było randomizowanych do grupy przyjmujących iwabradynę), zaś bezpieczeństwo – w populacji 6 492 chorych. W badaniu CARVIVA HF do analizy skuteczności włączono 121 chorych, w badaniu Kanorski 2011 – 100 chorych, natomiast w badaniu Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (założono liczebność populacji ITT; N=53). W publikacjach z badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 autorzy nie przedstawili wyników analizy bezpieczeństwa.

Jakość badania SHIFT oceniono na 4 pkt., badania Mansour 2011 – na 2 pkt, natomiast badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 – na 1 pkt. W badaniu SHIFT opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający. Krytyczna

[REDACTED]

ocena badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 wynika z braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, a także niewystarczającego opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. W badaniu Mansour 2011 nie podano informacji o zaślepieniu, a opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania także uznano za niewystarczający. Liczna populacja chorych biorących udział we włączonych do analizy badaniach (głównie badanie SHIFT, N=6 558) przemawia za podwyższeniem jakości dostępnych dowodów. Zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania analizowanego leku należy uznać za umiarkowanie wysoką w kontekście porównania iwabradyny z placebo w badaniu SHIFT oraz niską dla iwabradyny w monoterapii lub skojarzeniu z karwedilem w porównaniu z karwedilem w monoterapii (badanie CARVIVA HF), iwabradyny w porównaniu z placebo w badaniu Mansour 2011 oraz iwabradyny w porównaniu z metoprololem w badaniu Kanorski 2011 (obniżenie jakości wyniku z małej liczebności próby w badaniach oraz otwartego charakteru badania CARVIVA HF i braku informacji o zaślepieniu w badaniach Kanorski 2011 i Mansour 2011).

W badaniu SHIFT skuteczność iwabradyny oceniano w populacji ITT z wykluczeniem 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli (N=6 505), natomiast bezpieczeństwo – dodatkowo z wykluczeniem 13 chorych, którzy nie otrzymali ani jednej dawki leku (N=6 492). Analizowane populacje stanowią jednak 99,2% i 98,9% populacji całkowitej.

W badaniu CARVIVA HF analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT (z wykluczeniem 2 chorych, którzy przerwali badanie po randomizacji i nie oceniono u nich skutków leczenia; N=121) oraz w populacji *per protocol*.

W badaniu SHIFT oceniano 2 złożone punkty końcowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca – pierwszorzędowy punkt końcowy; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem – drugorzędowy punkt końcowy).

Ograniczeniem badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 jest niewielka liczebność populacji (odpowiednio: 121, 100 i 53 chorych). Dodatkowo dane dotyczące zmiany stopnia niewydolności serca wg NYHA w badaniu CARVIVA HF zostały odczytane z wykresu. W badaniach CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 analizowano przede wszystkim fizjologiczne i funkcjonalne punkty końcowe. W badaniu CARVIVA HF nie podano różnic w ocenianych parametrach pomiędzy wartościami początkowymi a uzyskanymi po 12 tygodniach obserwacji w każdej z grup. W badaniu Kanorski 2011 również nie podano zmian w częstości rytmu serca chorych po 6 miesiącach obserwacji, a jedynie średnie wartości początkowe i średnie wartości końcowe. W niniejszej analizie porównywano jedynie wartości końcowe, gdyż w większości przypadków stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w wartościach

początkowych pomiędzy porównywanymi grupami (wyjątek stanowi częstość rytmu serca w badaniu Kanorski 2011, która była istotnie statystycznie wyższa w grupie iwabradyny niż w grupie metoprololu).

Różnice w charakterystyce populacji chorych (do badania SHIFT włączono chorych ze spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków; podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca, a iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora ACE; badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwioną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, natomiast badanie Mansour 2011 – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową), a także różne komparatory dla iwabradyny (placebo, karwedilol, metoprolol) uniemożliwiały przeprowadzenie metaanaliz. Z tego powodu wyniki obu badań przedstawiono niezależnie.

Brak populacji chorych z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA w badaniu CARVIVA HF oraz jedynie 2% chorych w badaniu SHIFT i 13% w badaniu Mansour 2011 ograniczają wnioskowanie o skuteczności terapii w tej subpopulacji chorych.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania iwabradyny (niezależnie od wskazań) zebrane na podstawie badań randomizowanych, niekontrolowanych prób klinicznych, danych WHO *Uppsala Monitoring Centre* (Wigibase) oraz raportów *European Public Assessment Reports* (PSUR), zostały przedstawione w oddzielnym dokumencie specyficznym dotyczącym bezpieczeństwa.<sup>15</sup>

## 10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.controlled-trials.com/>, <http://clinicaltrials.gov/>). Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 02.05.2012 r. zidentyfikowano 4 badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (10 publikacji), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

Do badania SHIFT włączono chorych z niewydolnością serca i spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków. Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwabradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca jest umiarkowanie wysoka i umiarkowanie niska – badanie SHIFT oceniono na 4 pkt., natomiast badania CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 – odpowiednio na 1, 1 i 2 pkt. W badaniu SHIFT opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający. Krytyczna ocena badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 wynika z braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, a także niewystarczającego opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. W badaniu Mansour 2011 nie podano informacji o zaślepieniu, a opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania także uznano za niewystarczający.

Skuteczność w badaniu SHIFT oceniano w populacji 6 505 chorych (spośród których 3 241 było randomizowanych do grupy przyjmujących iwabradynę), zaś bezpieczeństwo – w populacji 6 492 chorych. W badaniu CARVIVA HF do analizy



skuteczności włączono 121 chorych, w badaniu Kanorski 2011 – 100 chorych, natomiast w badaniu Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (założono liczebność populacji ITT; N=53). W publikacjach z badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 autorzy nie przedstawili wyników analizy bezpieczeństwa. Liczna populacja chorych biorących udział we włączonych do analizy badaniach przemawia za podwyższeniem jakości dostępnych dowodów, choć należy zauważyć, że badaniem determinującym podwyższenie jakości dowodów jest badanie SHIFT. Wnioskowanie na podstawie badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 ze względu na małą liczebność populacji (do 56 chorych w grupie) powinno być ostrożne.

Analiza wyników badania SHIFT (porównującego iwabradynę z placebo) w populacji całkowitej wykazała, że stosowanie iwabradyny zmniejsza o 18% częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo (wynik istotny statystycznie, HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001). W grupie iwabradyny zaobserwowano także istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem; RR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,92], p<0,0001).

Redukcja częstości występowania ocenianych złożonych punktów końcowych w grupie iwabradyny spowodowana była zmniejszeniem częstości występowania zarówno hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, jak i zgonu z powodu niewydolności serca. Redukcja częstości występowania obu punktów końcowych o 26% w grupie iwabradyny w porównaniu z grupą placebo była istotna statystycznie (odpowiednio: HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83], p<0,0001 oraz HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,014).

W badaniu SHIFT wykazano, że iwabradyna powoduje istotną statystycznie redukcję częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,003) oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96]; p=0,002). Dodatkowo w grupie iwabradyny obserwowano redukcję o 10% częstości występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz redukcję o 9% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,02], p=0,092 oraz HR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03], p=0,128).

Leczenie iwabradyną w badaniu SHIFT związane było z redukcją częstości rytmu serca, która utrzymywała się podczas trwania badania. Po 28 dniach terapii redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny po skorygowaniu o wynik w grupie placebo wynosiła

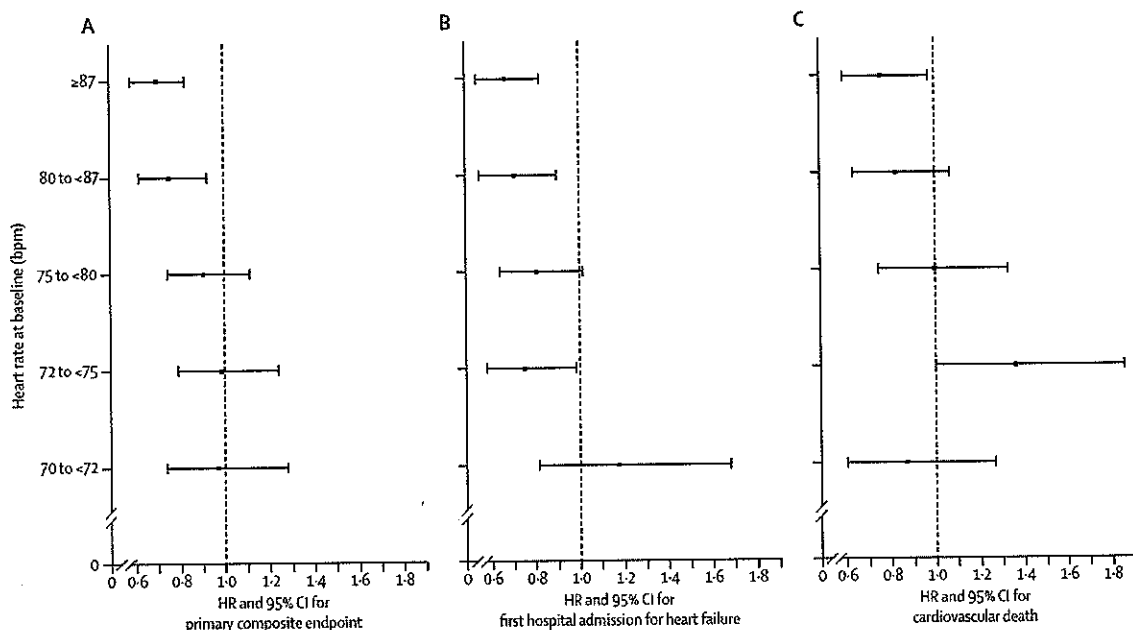
10,9 [95%CI: 10,4; 11,4] uderzenia/min, po 1 roku terapii – 9,1 [95%CI: 8,5; 9,7] uderzenia/min, natomiast na koniec badania – 8,1 [95%CI: 7,5; 8,7] uderzenia/min.

Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA w badaniu SHIFT występowała istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny niż w grupie placebo (RR=1,17 [95%CI: 1,07; 1,27], p=0,0003). Dodatkowo w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem poprawy oceny ogólnej wg chorego (RR=1,06 [95%CI: 1,02; 1,09], p=0,0008) oraz poprawy oceny ogólnej wg lekarza (RR=1,07 [95%CI: 1,03; 1,12], p=0,001).

Analiza predefiniowana subpopulacji chorych w badaniu SHIFT wykazała brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego pomiędzy grupami chorych zróżnicowanych pod względem wieku, płci, przyjmowania beta-adrenolityków w czasie randomizacji, przyczyny niewydolności serca, stopnia niewydolności serca wg NYHA oraz chorób towarzyszących. Wykazano jednak, że istotnym elementem wpływającym na skuteczność stosowanego leczenia (ocena pierwszorzędnego punktu końcowego) jest spoczynkowa częstość rytmu serca. Analizując subpopulacje chorych, zróżnicowanych pod względem tego parametru, istotną statystycznie różnicę w redukcji częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego wykazano u chorych z początkową częstością rytmu serca  $\geq 77$  uderzeń/min (HR=0,75 [95%CI: 0,67; 0,85]), podczas gdy wynik dla subpopulacji chorych z początkową częstością rytmu serca  $< 77$  uderzeń/min był nieistotny statystycznie (HR=0,93 [95%CI: 0,80; 1,08]).

Szczegółowe badanie wpływu częstości rytmu serca na skuteczność iwabradyny przedstawiono w publikacji Bohm 2010<sup>20</sup>, w której największą redukcję częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca), hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo zaobserwowano w grupie o najwyższej początkowej częstości rytmu serca (dla pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie chorych z początkową częstością rytmu serca  $\geq 87$  uderzeń/min RR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,83]; patrz rysunek poniżej).

**Rysunek 62. Wyniki badania SHIFT – wpływ częstości rytmu serca na (A) pierwszorzędowy punkt końcowy, (B) hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca i (C) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – IVA vs PLA (źródło: SHIFT).**



Analiza skuteczności iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (subpopulacja z badania SHIFT) wykazała większą skuteczność leku w porównaniu do skuteczności ocenianej w populacji całkowitej, m.in. w zmniejszeniu częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca; HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p < 0,0001$ ) oraz zgonów, w tym: z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96],  $p = 0,0109$ ), z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p = 0,0166$ ) oraz z powodu niewydolności serca (HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81],  $p = 0,0006$ ). Dodatkowo wyniki badania SHIFT wskazywały na większą skuteczność leku w tej populacji chorych również w zmniejszeniu częstości występowania hospitalizacji: z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,87 [95%CI: 0,81; 0,94],  $p = 0,0002$ ), z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80],  $p < 0,0001$ ) oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,84 [95%CI: 0,77; 0,91],  $p < 0,0001$ ). W badaniu SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazano także, że iwabradyna powodowała istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca niż placebo (MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49] uderzenia/min,  $p < 0,00001$ ).

Porównanie iwabradyny z placebo w leczeniu chorych z niewydolnością serca w populacji całkowitej badania SHIFT wykazało podobne częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach, co wykazuje, że lekarstwo było dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie występowały jednak istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny (RR=1,13 [95%CI: 1,001; 1,28],  $p = 0,047$ ), zaś wśród nich istotną statystycznie różnicę na niekorzyść iwabradyny zaobserwowano w częstości występowania bradykardii

objawowej i bradykardii bezobjawowej (odpowiednio: RR=4,03 [95%CI: 1,52; 10,74], p=0,005 oraz RR=5,65 [95%CI: 2,18; 14,61], p=0,0004).

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem bradykardii objawowej i bezobjawowej (RR=4,73 [95%CI: 3,24; 6,90], p<0,00001 oraz RR=3,87 [95%CI: 2,82; 5,29], p<0,00001), migotania przedsionków (RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44], p=0,01) oraz fosfenów i niewyraźnego widzenia (RR=5,28 [95%CI: 3,15; 8,85], p<0,00001 oraz RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90], p=0,046). Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane są znane i szczegółowo opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Możliwe zaburzenia widzenia podczas przyjmowania iwabradyny związane są z jej mechanizmem działania.

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie oraz ciężkie zaburzenia układu nerwowego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (odpowiednio: RR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,03 oraz RR=0,74 [95%CI: 0,59; 0,92], p=0,007).

Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SHIFT występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

Profil bezpieczeństwa iwabradyny oceniany w badaniu SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min jest zgodny z profilem dla populacji całkowitej. W populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min również istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny niż w grupie placebo występowały zdarzenia niepożądane takie jak: bradykardia objawowa (RR=6,14 [95%CI: 3,50; 10,78], p<0,00001;), bradykardia bezobjawowa (RR=4,01 [95%CI: 2,60; 6,20], p<0,00001) i fosfeny (RR=5,31 [95%CI: 2,79; 10,09], p<0,00001). Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, migotanie przedsionków i niewyraźne widzenie występowały jednak z porównywalną częstością w obu grupach.

Wykazana w badaniu SHIFT większa skuteczność iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w porównaniu do skuteczności w populacji całkowitej oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w obu populacjach, przyczyniły się do zalecenia przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* zmian w ChPL<sup>21</sup> oraz rejestracji nowego wskazania dla iwabradyny, które brzmi: „leczenie chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane”.<sup>22</sup>

W badaniu CARVIVA HF ze względu na krótki okres obserwacji (12 tygodni) analizowano przede wszystkim fizjologiczne i funkcjonalne punkty końcowe. Obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości częstości rytmu serca w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem niż w grupie karwedilolu w monoterapii

(MD=-6,20 [95%CI: -8,76; -3,64] uderzeń/min,  $p<0,00001$ ) oraz porównywalne wartości tego parametru w grupach iwabradyny i karwedilolu. Stosowanie iwabradyny w badaniu (w monoterapii lub w skojarzeniu z karwedilem) wiązało się także z istotnie statystycznie wyższymi wartościami maksymalnego zużycia tlenu (MD=2,90 [95%CI: 1,94; 3,86] ml/kg/min,  $p<0,00001$  oraz MD=1,80 [95%CI: 0,90; 2,70] ml/kg/min,  $p<0,0001$ ). Wykazano, że zarówno niższa częstość rytmu serca, jak i wyższe maksymalne zużycie tlenu związane są z lepszym rokowaniem m.in. w kontekście zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.<sup>23,24</sup> W badaniu CARVIVA HF w grupach iwabradyny (w monoterapii lub w skojarzeniu z karwedilem) istotnie statystycznie częściej niż w grupie karwedilolu występowała poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (odpowiednio: RR=7,41 [95%CI: 2,89; 19,00],  $p<0,0001$  oraz RR=4,75 [95%CI: 1,79; 12,59],  $p=0,002$ ).

W badaniu Kanorski 2011, przeprowadzonym w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, wykazano, że po 6 miesiącach leczenia w grupie iwabradyny częstość rytmu serca była istotnie statystycznie większa niż w grupie metoprololu (MD=2,20 [95%CI: 1,23; 3,17] uderzenia/min,  $p<0,00001$ ). Należy jednak zaznaczyć, że początkowe wartości częstości rytmu serca były także istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny ( $p<0,0001$ ), a więc wnioskowanie o skuteczności analizowanych terapii jest utrudnione.

Porównanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym z kontynuacją leczenia standardowego w badaniu Mansour 2011 w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową wykazało istotnie statystycznie mniejszą średnią liczbę hospitalizacji po 13,5-miesięcznej obserwacji w grupie iwabradyny (MD=-1,10 [95%CI: -1,77; -0,43],  $p=0,001$ ) oraz istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca (MD=21,00 [95%CI: 15,38; 26,62] uderzeń/min,  $p<0,00001$ ) i istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia (MD=3,60 [95%CI: 1,17; 6,03],  $p=0,004$ ).

W badaniu CARVIVA HF stwierdzono, że stosowanie iwabradyny w monoterapii lub iwabradyny w skojarzeniu z karwedilem jest bezpieczne u chorych z niewydolnością serca, jednak w publikacji nie podano szczegółowych informacji o raportowanych zdarzeniach niepożądanych. W publikacjach z badań Kanorski 2011 i Mansour 2011 również nie podano szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Iwabradyna jest zalecana w aktualnie obowiązujących wytycznych leczenia niewydolności serca opublikowanych przez *European Society of Cardiology* (2012 r.) w leczeniu chorych z objawową niewydolnością serca i częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min.<sup>25</sup> Wytyczne opublikowane przed lutym 2012 roku nie uwzględniają iwabradyny, gdyż nie była ona wcześniej zarejestrowana w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

[REDACTED]

---

Iwabradyna jest rekomendowana przez HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja)<sup>26</sup> w drugiej linii leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków, lub z przeciwwskazaniem do leczenia antagonistami kanału wapniowego.

[REDACTED]

## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 02.05.2012 r. zidentyfikowano 4 randomizowane kontrolowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca. Odnaleziono łącznie 10 publikacji powiązanych z badaniami.

Do badania SHIFT włączono chorych z niewydolnością serca i spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków (betablokerów). Grupę kontrolną stanowili chorzy kontynuujący leczenie standardowe. Podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca. W badaniu tym iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupy kontrolne stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, a komparatorem dla iwabradyny był metoprolol, natomiast badanie Mansour 2011 (porównujące stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego) – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową.

We wszystkich badaniach iwabradynę podawano doustnie w dawce 2,5-7,5 mg dwa razy dziennie. W badaniach SHIFT i Mansour 2011 iwabradynę porównywano z placebo, w badaniu Kanorski 2011 – z metoprololem, natomiast w badaniu CARVIVA HF – z placebo (iwabradyna w skojarzeniu z karwedilem vs karwedilol w monoterapii) oraz z karwedilem (iwabradyna w monoterapii vs karwedilol w monoterapii).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w dawce 2,5-7,5 mg/2xd w porównaniu z placebo w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem iwabradyny) w oparciu o badanie SHIFT (publikacja Bohm 2012) wykazała:

- dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – iwabradyna vs placebo:
  - w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 24% częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p < 0,0001$ ; RR=0,81 [95%CI: 0,74; 0,89],  $p < 0,0001$ ; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=17 [95%CI: 12; 29]);

- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 17% częstość występowania **zgonu niezależnie od przyczyny** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96], p=0,0109; RR=0,85 [95%CI: 0,75; 0,97], p=0,02; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,005], p=0,02; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=36 [95%CI: 20; 202]);
- wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości występowania **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych**. Redukcja o 17% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], p=0,0166; RR=0,85 [95%CI: 0,74; 0,98], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,003], p=0,03; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=40 [95%CI: 21; 332]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 39% częstość występowania **zgonu z powodu niewydolności serca** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81], p=0,0006; RR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,83], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=46 [95%CI: 29; 112]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 18% częstość występowania **hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001; RR=0,87 [95%CI: 0,81; 0,94], p=0,0002; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p=0,0002; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=18 [95%CI: 12; 38]);
- wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała zmniejszenie częstości występowania **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca**. Redukcja o 30% w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo była istotna statystycznie (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80], p<0,0001; RR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,83], p<0,00001; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,04], p<0,00001; NNT<sub>22,5 mies.</sub>=16 [95%CI: 12; 27]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zmniejszało o 21% częstość występowania **hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,88], p<0,0001; RR=0,84 [95%CI: 0,77; 0,91], p<0,0001;



- RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>22,5</sub> mies.=17 [95%CI: 12; 33]);
- wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wykazały, że iwabradyna powodowała istotnie statystycznie większą **redukcję częstości rytmu serca** niż placebo (MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49] uderzenia/min,  $p<0,00001$ );
  - **dla analizy bezpieczeństwa w badaniu SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min - iwabradyna vs placebo:**
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd i w grupie placebo (RR=0,99 [95%CI: 0,96; 1,02],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,02],  $p=ns$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=na);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo (RR=1,04 [95%CI: 0,90; 1,21],  $p=ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03],  $p=ns$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=na);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny 7,5 mg/2xd w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min istotnie statystycznie zwiększało częstość występowania **bradykardii objawowej** (RR=6,14 [95%CI: 3,50; 10,78],  $p<0,00001$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,03; 0,04],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=29 [95%CI: 22; 39]), **bradykardii bezobjawowej** (RR=4,01 [95%CI: 2,60; 6,20],  $p<0,00001$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,05],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=27 [95%CI: 21; 39]) i **fosfenów** (RR=5,31 [95%CI: 2,79; 10,09],  $p<0,00001$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=44 [95%CI: 32; 67]) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo.
    - w badaniu SHIFT wykazano, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała natomiast niewydolność serca (RR=1,61 [95%CI: 0,62; 4,14],  $p=ns$ ; RD=0,002 [95%CI: -0,002; 0,01],  $p=ns$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=na);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd (RR=0,90 [95%CI: 0,84; 0,96],  $p=0,001$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02],  $p=0,001$ ; NNH<sub>22,5</sub> mies.=na).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w dawce 2,5-7,5 mg/2xd w porównaniu z placebo w populacji całkowitej w oparciu o 4 randomizowane badania kliniczne wykazała:

• dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT – iwabradyna vs placebo:

- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 18% częstość występowania **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy)** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90],  $p<0,0001$ ; RR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92],  $p=0,0001$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02],  $p=0,0001$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 24 [95%CI: 16; 48]);
- w grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występował **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem** (RR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,92],  $p<0,0001$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,02],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 23 [95%CI: 15; 43]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 10% częstość występowania **zgonu niezależnie od przyczyny** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,02],  $p=0,092$ ; RR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,03],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,004],  $p=ns$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 9% częstość występowania **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03],  $p=0,128$ ; RR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,04],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01],  $p=ns$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 26% częstość występowania **zgonu z powodu niewydolności serca** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94],  $p=0,014$ ; RR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96],  $p=0,02$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002],  $p=0,02$ ; NNT<sub>22,9 mies.</sub>= 88 [95%CI: 48; 552]);
- w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny zmniejszyło o 26% częstość występowania **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca** w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo – wynik był istotny statystycznie (HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83],  $p<0,0001$ );
- wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny w porównaniu z placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania **hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny** (RR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97],  $p=0,003$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01],

- $p=0,003$ ;  $NNT_{22,9 \text{ mies.}}=29$  [95%CI: 17; 85]), **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca** ( $RR=0,77$  [95%CI: 0,69; 0,85],  $p<0,00001$ ;  $RD=-0,05$  [95%CI: -0,07; -0,03],  $p<0,00001$ ;  $NNT_{22,9 \text{ mies.}}=22$  [95%CI: 16; 36]) oraz **hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych** ( $RR=0,89$  [95%CI: 0,83; 0,96];  $p=0,002$ ;  $RD=-0,04$  [95%CI: -0,06; -0,01],  $p=0,002$ ;  $NNT_{22,9 \text{ mies.}}=28$  [95%CI: 17; 75]);
- w badaniu SHIFT po 28 dniach terapii redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny po skorygowaniu o wynik w grupie placebo wynosiła 10,9 [95%CI: 10,4; 11,4] uderzenia/min, po 1 roku terapii – 9,1 [95%CI: 8,5; 9,7] uderzenia/min, natomiast na koniec badania (do 32 miesięcy) – 8,1 [95%CI: 7,5; 8,7] uderzenia/min;
  - wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowała **poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA** ( $RR=1,17$  [95%CI: 1,07; 1,27],  $p=0,0003$ ;  $RD=0,04$  [95%CI: 0,02; 0,06],  $p=0,0003$ ;  $NNT_{22,9 \text{ mies.}}=26$  [95%CI: 17; 55]);
  - **dla analizy bezpieczeństwa w badaniu SHIFT – iwabradyna vs placebo:**
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie iwabradyny i w grupie placebo ( $RR=1,02$  [95%CI: 0,99; 1,04],  $p=ns$ ;  $RD=0,01$  [95%CI: -0,01; 0,03],  $p=ns$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=na$ );
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie** ( $RR=1,13$  [95%CI: 1,001; 1,28],  $p=0,47$ ;  $RD=0,02$  [95%CI: 0,0002; 0,03],  $p=0,47$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=60$  [95%CI: 30; 4798]), **bradykardia objawowa powodująca przerwanie leczenia** ( $RR=4,03$  [95%CI: 1,52; 10,74],  $p=0,005$ ;  $RD=0,004$  [95%CI: 0,002; 0,01],  $p=0,003$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=215$  [95%CI: 131; 612]) oraz **bradykardia bezobjawowa powodująca przerwanie leczenia** ( $RR=5,65$  [95%CI: 2,18; 14,61],  $p=0,0004$ ;  $RD=0,01$  [95%CI: 0,004; 0,01],  $p<0,0001$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=141$  [95%CI: 95; 273]);
    - wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: **bradykardia objawowa** ( $RR=4,73$  [95%CI: 3,24; 6,90],  $p<0,00001$ ;  $RD=0,04$  [95%CI: 0,03; 0,04].  $p<0,00001$ ,  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=28$  [95%CI: 23; 35]), **bradykardia bezobjawowa** ( $RR=3,87$  [95%CI: 2,82; 5,29],  $p<0,00001$ ;  $RD=0,04$  [95%CI: 0,03; 0,05],  $p<0,00001$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=24$  [95%CI: 20; 31]), **migotanie przedsionków** ( $RR=1,23$  [95%CI: 1,05; 1,44],  $p=0,01$ ;  $RD=0,02$  [95%CI: 0,004; 0,03],  $p=0,01$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=57$  [95%CI: 32; 247]), **fosfeny** ( $RR=5,28$  [95%CI: 3,15; 8,85],  $p<0,00001$ ;  $RD=0,02$  [95%CI: 0,02; 0,03],  $p<0,00001$ ;  $NNH_{22,9 \text{ mies.}}=45$  [95%CI: 36; 62]) oraz **niewyraźne widzenie**

(RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90], p=0,046; RD=0,003 [95%CI: 0,0002; 0,01], p=0,04; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=322 [95%CI: 165; 6 426]);

- wyniki badania SHIFT wykazały, że w grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała niewydolność serca (RR=0,87 [95%CI: 0,80; 0,94], p=0,0004; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,0004; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- wyniki badania SHIFT wykazały, że ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,003], p=0,02; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- wyniki badania SHIFT wykazały, że częstości występowania większości ciężkich zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów były porównywalne w grupach iwabradyny i placebo; zaburzenia układu nerwowego występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,74 [95%CI: 0,59; 0,92], p=0,007; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,004], p=0,006; NNH<sub>22,9 mies.</sub>=na);
- **dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT – subpopulacje:**
  - w badaniu SHIFT wykazano, że wyniki na korzyść iwabradyny w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) były spójne w większości zdefiniowanych subpopulacji (podział ze względu na wiek, płeć, przyjmowanie beta-adrenolityków w czasie randomizacji, przyczynę niewydolności serca, stopień niewydolności serca wg NYHA oraz choroby towarzyszące), w tym w populacjach chorych z niewydolnością serca stopnia II wg NYHA (N=3 169; RR=0,81 [95%CI: 0,69; 0,94]) oraz chorych z niewydolnością serca stopnia III lub IV wg NYHA (N=3 334; RR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,94]);
  - w badaniu SHIFT wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstościami występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w **subpopulacjach chorych zróżnicowanych pod względem początkowej częstości rytmu serca** (częstość rytmu serca <77 uderzeń/min, n=3 144 oraz częstość rytmu serca ≥77 uderzeń/min, n=3 357; p=0,029) – analizując te subpopulacje chorych istotną statystycznie różnicę w redukcji częstości występowania tego punktu końcowego wykazano u chorych z początkową częstością rytmu serca ≥77 uderzeń/min (HR=0,75 [95%CI: 0,67; 0,85]), wynik dla subpopulacji chorych z początkową częstością rytmu serca <77 uderzeń/min był nieistotny statystycznie (HR=0,93 [95%CI: 0,80; 1,08]);
- **dla analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF – iwabradyna vs karwedilol:**

- w badaniu CARVIVA HF różnice w dystansie w teście 6-minutowego marszu (pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy) pomiędzy grupami iwabradyny i karwedilolu po 12 tygodniach obserwacji były nieistotne statystycznie (MD=39,10 [95%CI: -15,72; 93,92] m, p=ns);
- w badaniu CARVIVA HF wartości spoczynkowej częstości rytmu serca po 12 tygodniach obserwacji były porównywalne w grupach iwabradyny i karwedilolu (MD=-1,50 [95%CI: -4,43; 1,43] uderzeń/min, p=ns);
- wyniki badania CARVIVA HF wykazały, że **poprawę stopnia niewydolności serca wg NYHA** raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych iwabradyną niż w grupie leczonych karwedilolem (RR=7,41 [95%CI: 2,89; 19,00], p<0,0001; RD=0,68 [95%CI: 0,52; 0,84], p<0,00001; NNT<sub>12 tyg.</sub>=2 [95%CI: 2; 2]);
- w badaniu CARVIVA HF wartości **maksymalnego zużycia tlenu** (drugi pierwszorzędowy punkt końcowy), **wskaźnika wentylacji, maksymalnej dowolnej siły izometrycznej** oraz **szczytowego momentu siły** po 12 tygodniach obserwacji były istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny niż w grupie karwedilolu (odpowiednio: MD=2,90 [95%CI: 1,94; 3,86] ml/kg/min, p<0,00001; MD=-4,90 [95%CI: -7,85; -1,95], p=0,001; MD=44,20 [95%CI: 30,75; 57,65] N, p<0,00001 oraz MD=16,40 [95%CI: 6,75; 26,05] Nm, p=0,0009);
- **dla analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF – iwabradyna + karwedilol vs karwedilol:**
  - w badaniu CARVIVA HF różnice w dystansie w teście 6-cio minutowego marszu (pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji były nieistotne statystycznie pomiędzy grupami leczonych: iwabradyną w skojarzeniu z karwedilolem i karwedilolem w monoterapii, (MD=17,40 [95%CI: -29,36; 64,16] m, p=ns);
  - w badaniu CARVIVA HF po 12 tygodniach leczenia w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości **częstości rytmu serca** niż w grupie karwedilolu w monoterapii (MD=-6,20 [95%CI: -8,76; -3,64] uderzeń/min, p<0,00001);
  - wyniki badania CARVIVA HF wykazały, że **poprawę stopnia niewydolności serca wg NYHA** obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem niż w grupie karwedilolu w monoterapii (RR=4,75 [95%CI: 1,79; 12,59], p=0,002; RD=0,39 [95%CI: 0,21; 0,57], p<0,0001; NNT<sub>12 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 5]);
  - w badaniu CARVIVA HF wartości **maksymalnego zużycia tlenu** (drugi pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz **maksymalnej dowolnej siły izometrycznej** po 12 tygodniach obserwacji były istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem niż w grupie karwedilolu w monoterapii (odpowiednio: MD=1,80 [95%CI: 0,90; 2,70]

ml/kg/min,  $p < 0,0001$  oraz MD=44,20 [95%CI: 30,25; 58,15] Nm,  $p < 0,0001$ );

- **dla analizy skuteczności w badaniu Kanorski 2011 – iwabradyna vs metoprolol:**

- wyniki badania Kanorski 2011 wykazały, że po 6 miesiącach leczenia w grupie iwabradyny **częstość rytmu serca** była istotnie statystycznie większa niż w grupie metoprololu (MD=2,20 [95%CI: 1,23; 3,17] uderzeń/min,  $p < 0,00001$ ), jednak należy zaznaczyć, że początkowe wartości częstości rytmu serca były także istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny ( $p < 0,0001$ );

- **dla analizy skuteczności w badaniu Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo:**

- wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że częstości występowania zgonów były porównywalne w grupach iwabradyny i kontrolnej (RR=0,77 [95%CI: 0,17; 3,45],  $p = ns$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,20; 0,14],  $p = ns$ ; NNT<sub>13,5 mies.</sub>=na);
- wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że średnia liczba **hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca** w ciągu 13,5-miesięcznej obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie kontrolnej niż w grupie iwabradyny (MD=-1,10 [95%CI: -1,77; -0,43],  $p = 0,001$ );
- wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że iwabradyna w skojarzeniu z leczeniem standardowym powodowała istotnie statystycznie większą **redukcję częstości rytmu serca** niż leczenie standardowe (MD=21,00 [95%CI: 15,38; 26,62] uderzeń/min,  $p < 0,00001$ );
- wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że częstości występowania poprawy stopnia niewydolności serca wg NYHA były porównywalne w grupach iwabradyny i kontrolnej (RR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,12],  $p = ns$ ; RD=0,003 [95%CI: -0,18; 0,19],  $p = ns$ ; NNT<sub>3 mies.</sub>=na);
- wyniki badania Mansour 2011 wykazały, że **poprawa jakości życia** była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny niż w grupie kontrolnej (MD=3,60 [95%CI: 1,17; 6,03],  $p = 0,004$ ).

## 12 Wnioski

Na podstawie 4 randomizowanych badań włączonych do analizy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w porównaniu z placebo (3 badania), karwedilolem (1 badanie) i metoprololem (1 badanie) w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

Wyniki dużego randomizowanego badania klinicznego porównującego iwabradynę z placebo (SHIFT, N=6 558) wskazały na istotnie statystycznie większe korzyści zdrowotne związane z leczeniem iwabradyną, szczególnie w kontekście redukcji częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz zgonu z powodu niewydolności serca. Wykazano również zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.


Stosowanie iwabradyny związane jest z istotnie statystycznie częstszą poprawą stopnia niewydolności serca wg NYHA, zarówno w porównaniu z placebo, jak i z karwedilolem.

Zaobserwowano wpływ początkowej spoczynkowej częstości rytmu serca na skuteczność leczenia iwabradyną. Obserwowana w badaniu SHIFT większa skuteczność leku w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min w porównaniu do skuteczności w populacji całkowitej oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w obu populacjach, przyczyniły się do rejestracji nowego wskazania dla iwabradyny (leczenie chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane).

Wyniki badania SHIFT dają podstawy do wnioskowania o znacznej korzyści klinicznej dodania iwabradyny do leczenia standardowego w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii.

Stosowanie iwabradyny związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem głównie bradykardii oraz zaburzeń widzenia (fosfeny, niewyraźne widzenie). Zidentyfikowany profil bezpieczeństwa iwabradyny jest zgodny z profilem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obserwacjami z badań obserwacyjnych oraz praktyki klinicznej (patrz *Analiza bezpieczeństwa*).

Ogólna jakość dowodów została uznana za umiarkowanie wysoką, a zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę należy uznać za umiarkowanie wysoką. Pomimo,



---

pojedynczego badania klinicznego, za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (N=4 141 dla analizy bezpieczeństwa i N=4 150 dla analizy skuteczności w badaniu SHIFT – populacja chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min). Ograniczenia badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 nie dają podstaw do jednoznacznej oceny iwabradyny stosowanej poza wskazaniem rejestracyjnym i wykazania przewagi któregośkolwiek z analizowanych leków, choć należy zwrócić uwagę, że w badaniu CARVIVA HF niezależnie od porównania w grupie leczonych iwabradyną, poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA występowała istotnie statystycznie częściej, natomiast w badaniu Mansour 2011 w grupie iwabradyny obserwowano mniejszą średnią liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, większą redukcję częstości rytmu serca i większą poprawę jakości życia.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>28</sup> W aneksie 13.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.



**Tabela 80. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.**

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników						
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania a wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IWA	PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
<b>iwabradyna vs placebo - analiza skuteczności w badaniu SHIFT (populacja całkowita)</b>											
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	793/3 24 1	937/3 26 4	RR=0,85 [0,79; 0,92], p=0,0001; RD=-0,04 [-0,06; -0,02], p=0,0001; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =24 [16; 48]	wysoka	krytyczna (9)
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończoną o zgonem	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	825/3 24 1	979/3 26 4	RR=0,85 [0,78; 0,92], p<0,0001; RD=-0,05 [-0,07; -0,02], p<0,0001; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =23 [15; 43]	wysoka	krytyczna (9)

Ocena jakości dowodów naukowych

Podsumowanie wyników

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników		Waga punktu końcowego			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatki i czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IWA		PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	503/324 1	552/326 4	RR=0,92 [0,82; 1,03], p=ns; RD=-0,01 [-0,03; 0,004], p=ns; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (9)
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	449/324 1	491/326 4	RR=0,92 [0,82; 1,04], p=ns; RD=-0,01 [-0,03; 0,01], p=ns; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (9)
zgon z powodu niewydolności serca	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	113/324 1	151/326 4	RR=0,75 [0,59; 0,96], p=0,02; RD=-0,01 [-0,02; -0,002], p=0,02; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =88 [48; 552]	umiarkowana	krytyczna (9)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowani a wyników	Dodatki e czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IWA	PLA	Waga punktu końcowo go
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	randomizowan e badanie kliniczne przeprowadzon e metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	1 231/3 2 41	1 356/3 2 64	wysoka krytyczna (8)
hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	randomizowan e badanie kliniczne przeprowadzon e metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	514/3 24 1	672/3 26 4	wysoka krytyczna (8)
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	randomizowan e badanie kliniczne przeprowadzon e metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	997/3 24 1	1 122/3 2 64	wysoka krytyczna (8)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowań a wyników	Dodatki i czynniki	Liczba zdarzeń/chorych	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	887/316 8	776/323 3	RR=1,17 [1,07; 1,27], p=0,0003; RD=0,04 [0,02; 0,06], p=0,0003; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =26 [17; 55]	wysoka krytyczna (7)
poprawa ogólnej wagi chorego	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	2118/29 421	2017/29 66	RR=1,06 [1,02; 1,09], p=0,0008; RD=0,04 [0,02; 0,06], p=0,0008; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =26 [16; 64]	wysoka krytyczna (7)
poprawa ogólnej wagi lekarza	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	1888/30 95	1772/31 09	RR=1,07 [1,03; 1,12], p=0,001; RD=0,04 [0,02; 0,06], p=0,001; NNT <sub>22,9 mies.</sub> =25 [16; 65]	wysoka krytyczna (7)
iwabradyna +karwedilol vs karwedilol – analiza skuteczności w badaniu CARVIVA HF										

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowań a wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorzy IWA	PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
dystans w teście 6-cio min marszu	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjne oszacowania wyników (-1)	brak	-/42	-/38	MD=17,40 [-29,36; 64,16] m, p=ns	umiarkowana	wysoka (5)
maksymalne zużycie tlenu	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjne oszacowania wyników (-1)	brak	-/42	-/38	MD=1,80 [0,90; 2,70] ml/kg/min, p<0,0001	umiarkowana	niska (3)
spoczynkowa częstość rytmu serca	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjne oszacowania wyników (-1)	brak	-/42	-/38	MD=-6,20 [-8,76; -3,64] uderzeń/min, p<0,00001	umiarkowana	wysoka (6)
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	21/42	4/38	RR=4,75 [1,79; 12,59], p=0,002; RD=0,39 [0,21; 0,57], p<0,0001; NNT <sub>12 tyg</sub> =3 [2; 5]	umiarkowana	krytyczna (7)

Iwabradyna vs karwedilol - analiza skuteczności w badaniu CARVIVA HF

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzyjnie oszacowania a wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IVA	PLA	Waga punktu końcowego
dystans w teście 6-cio min marszu	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjnie oszacowanie wyników (-1)	brak	-/41	-/38	Wysoka (5)
maksymalne zużycie tlenu	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjnie oszacowanie wyników (-1)	brak	-/41	-/38	umiarkowana (3)
spoczynkowa częstość rytmu serca	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjnie oszacowanie wyników (-1)	brak	-/41	-/38	wysoka (6)
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	32/41	4/38	krytyczna (7)

iwabradyna vs metoprolol – analiza skuteczności w badaniu Kanorski 2011

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzyjnie oszacowanych wyników	Dodatki i czynniki	Liczba zdarzeń/chorzy IWA	Liczba dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
redukcja częstości rytmu serca	randomizowane badania kliniczne (1)	brak informacji o zaslepieniu (-1)	na	bezpośredni	nieprecyzyjnie oszacowani i wyniki (-1)	brak	-/44	-/56	MD=2,20 [1,23; 3,17] uderzeń/min, p<0,00001	umiarkowana (6)
<b>Ivabradyna vs placebo - analiza skuteczności w badaniu Mansour 2011</b>										
zgon	randomizowane badania kliniczne (1)	brak informacji o zaslepieniu (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	3/30	3/23	RR=0,77 [0,17; 3,45], p=ns; RD=-0,03 [-0,20; 0,14], p=ns; NNT <sub>13,5 mies</sub> =na	umiarkowana (9)
hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca	randomizowane badania kliniczne (1)	brak informacji o zaslepieniu (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/30	-/23	MD=-1,10 [-1,77; -0,43], p=0,001	umiarkowana (8)
redukcja częstości rytmu serca	randomizowane badania kliniczne (1)	brak informacji o zaslepieniu (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/30	-/23	MD=21,00 [15,38; 26,62] uderzeń/min, p<0,00001	umiarkowana wysoka (6)
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA	randomizowane badania kliniczne (1)	brak informacji o zaslepieniu (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	4/30	3/23	RR=1,02 [0,25; 4,12], p=ns; RD=0,003 [-0,18; 0,19], p=ns; NNT <sub>3 mies</sub> =na	umiarkowana wysoka (7)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania a wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IWA	PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
poprawa jakości życia	randomizowane badanie kliniczne (1)	brak informacji o zaślepieniu (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/30	-/23	MD=3,60 [1,17; 6,03], p=0,004	umiarkowana	krytyczna (7)
iwabradyna vs placebo - analiza skuteczności w badaniu SHIFT (populacja chorych z częstotścią rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min)											
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	545/2 052	688/2 098	RR=0,81 [0,74; 0,89], p<0,0001; RD=-0,06 [-0,09; -0,03], p<0,0001; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =17 [12; 29]	wysoka	krytyczna (9)
zgon z jakiegokolwiek przyczyn	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	340/2 052	407/2 098	RR=0,85 [0,75; 0,97], p=0,02; RD=-0,03 [-0,05; -0,005], p=0,02; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =36 [20; 202]	wysoka	krytyczna (9)
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	304/2 052	364/2 098	RR=0,85 [0,74; 0,98], p=0,03; RD=-0,03 [-0,05; -0,003], p=0,03; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =40 [21; 332]	wysoka	krytyczna (9)



Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania a wyników	Dodatki i czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IVA PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
zgon z powodu niewydolności serca	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	mała liczebność zdarzeń (-1)	brak	78/2 052	RR=0,63 [0,48; 0,83], p=0,001; RD=-0,02 [-0,04; -0,01], p=0,001; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =46 [29; 112]	umiarkowana	krytyczna (9)
hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	796/2 052	RR=0,87 [0,81; 0,94], p=0,0002; RD=-0,06 [-0,09; -0,03], p=0,0002; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =18 [12; 38]	wysoka	krytyczna (8)
hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	363/2 052	RR=0,74 [0,65; 0,83], p<0,00001; RD=-0,06 [-0,09; -0,04], p<0,00001; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =16 [12; 27]	wysoka	krytyczna (8)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowani a wyników	Dodatkow e czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IVA	PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowe go
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	randomizowan e badanie kliniczne przeprowadzon e metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	640/2 052	779/2 098	RR=0,84 [95%CI: 0,77; 0,91], p<0,0001; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p<0,0001; NNT <sub>22,5 mies.</sub> =17 [95%CI: 12; 33]	wysoka	krytyczna (8)
redukcja częstości rytmu serca	randomizowan e badanie kliniczne przeprowadzon e metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	=/2 052	-/2 098	MD=11,80 [11,11; 12,49] uderzeń/min, p<0,00001	wysoka	wysoka (6)
iwabradyna vs placebo – analiza bezpieczeństwa w badaniu SHIFT (populacja caikowita)											
ZN łącznie	randomizowan e badanie kliniczne przeprowadzon e metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	Brak	brak	2 439/3 232	2 423/3 260	RR=1,02 [0,99; 1,04], p=ns; RD=0,01 [-0,01; 0,03], p=ns; NNH <sub>2,9 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (7)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych						Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
ZN powodujące przerw. leczenia	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	467/323 2	416/326 0	RR=1,13 [1,001; 1,28], p=0,047; RD=0,02 [0,0002; 0,03], p=0,047; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =60 [30; 4798]	wysoka (8)
bradykardia objawowa powodująca przerw. leczenia	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	20/3232 5/3260		RR=4,03 [1,52; 10,74], p=0,0005; RD=0,004 [0,002; 0,01], p=0,003; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =215 [131; 612]	umiarkowana (8)
bradykardia bezobjawowa powodująca przerw. leczenia	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	28/3232 5/3260		RR=5,65 [2,18; 14,61], p=0,0004; RD=0,01 [0,004; 0,01], p<0,0001; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =141 [95; 273]	umiarkowana (8)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania a wyników	Dodatki i czynniki	Liczba zdarzeń/chorych	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IVA	PLA		
bradykardia objawowa	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	150/323 2	32/3260	RR=4,73 [3,24; 6,90], p<0,00001; RD=0,04 [0,03; 0,04], p<0,00001, NNH <sub>22,9 mies.</sub> =28 [23; 35]	umiarkowana ana (6)
bradykardia bezobjawowa	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	184/323 2	48/3260	RR=3,87 [2,82; 5,29], p<0,00001; RD=0,04 [0,03; 0,05], p<0,00001, NNH <sub>22,9 mies.</sub> =24 [20; 31]	umiarkowana ana (6)
migotanie przedsionków	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	306/323 2	251/3260 0	RR=1,23 [1,05; 1,44], p=0,01; RD=0,02 [0,004; 0,03], p=0,01; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =57 [32; 247]	wysoka (6)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
fosfeny*	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	89/3 232	RR=5,28 [3,15; 8,85], p<0,00001; RD=0,02 [0,02; 0,03], p<0,00001; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =45 [36; 62]	umiarkowana	wysoka (6)
niewyraźne widzenie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	17/3 232	RR=2,45 [1,02; 5,90], p=0,046; RD=0,003 [0,0002; 0,01], p=0,04; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =322 [165; 6 426]	umiarkowana	wysoka (6)
niewydolność serca	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpśredni	brak	brak	804/3 232	RR=0,87 [0,80; 0,94], p=0,0004; RD=-0,04 [-0,06; -0,02], p=0,0004; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =na	wysoka	wysoka (6)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania a wyników	Dodatki e czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IVA PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
ciężkie ZN łącznie	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bepośredni	brak	brak	1 450/3 2 32 60	RR=0,94 [0,89; 0,99], p=0,03; RD=-0,03 [-0,05; -0,003], p=0,02; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (8)
ciężkie zab. układu nerwowego	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bepośredni	brak	brak	130/3 23 2 0	RR=0,74 [0,59; 0,92], p=0,007; RD=-0,01 [-0,02; -0,004], p=0,006; NNH <sub>22,9 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (8)
iwabradyna vs placebo - analiza bezpieczeństwa w badaniu SHIFT (populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq$ 75 uderzeń/min)										
ZN łącznie	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bepośredni	brak	brak	1 554/2 0 46 95	RR=0,99 [0,96; 1,02], p=ns; RD=-0,01 [-0,03; 0,02], p=ns; NNH <sub>22,5 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (7)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorzych IWA	PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
ZN powodujące przerw. leczenia	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	300/2 046	295/2 095	RR=1,04 [0,90; 1,21], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,03], p=ns; NNH <sub>22,5 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (8)
bradykardia objawowa	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	84/2 046	14/2 095	RR=6,14 [3,50; 10,78], p<0,00001; RD=0,03 [0,03; 0,04], p<0,00001; NNH <sub>22,5 mies.</sub> =29 [22; 39]	umiarkowana	wysoka (6)
bradykardia bezobjawowa	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	98/2 046	25/2 095	RR=4,01 [2,60; 6,20], p<0,00001; RD=0,04 [0,03; 0,05], p<0,00001; NNH <sub>22,5 mies.</sub> =27 [21; 39]	umiarkowana	wysoka (6)

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IVA PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
migotanie przedsionków	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	brak	161/2 046 6	143/2 095 5	wysoka	wysoka (6)
fosfeny*	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	57/2 046	11/2 095	umiarkowana	wysoka (6)
niewyraźne widzenie	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bezpośredni	brak	mała liczebność zdarzeń (-1)	11/2 046	7/2 095	umiarkowana	wysoka (6)



Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowań a wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorzy IWA	PLA	Wynik metaanalizy	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
niewydolność serca	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bepośredni	brak	brak	487/204 6	609/209 5	RR=1,61 [0,62; 4,14], p=ns; RD=0,002 [-0,002; 0,01], p=ns; NNH <sub>22,5 mies.</sub> =na	wysoka	wysoka (6)
ciężkie ZN łącznie	randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (1)	brak	na	bepośredni	brak	brak	892/204 6	1020/209 95	RR=0,90 [0,84; 0,96], p=0,001; RD=-0,05 [-0,08; -0,02], p=0,001; NNH <sub>22,5 mies.</sub> =na	wysoka	krytyczna (8)

\* przemieszczające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 81. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma: (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

### 13.2 Kryteria oceny według GRADE

Jakość dowodów ogółem	
<b>Wysoka</b>	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
<b>Umiarkowana</b>	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
<b>Niska</b>	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
<b>Bardzo niska</b>	Oszacowane wyniki są niepewne.

Waga punktu końcowego	
<b>Krytyczna</b>	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
<b>Wysoka</b>	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
<b>Niska</b>	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Jakość badań							
	Wysoka (RTC)		Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)		
<b>Ograniczenia metody badań</b>							
	Bez ograniczeń		Istotne	Bardzo istotne			
Modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2			
<b>Spójność wyników z różnych badań</b>							
	Brak istotnej niespójności			Istotna niespójność			
Modyfikacja oceny jakości badań	-			-1			
<b>Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową</b>							
	Bezpośredni		Umiarkowany	Wątpliwy			
Modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2			
<b>Dodatkowe czynniki</b>							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duży efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócenia wyników
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-1	+1	+2	+1	+1

### 13.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdział 3.1) do przeglądu systematycznego literatury, przejrano następujące bazy danych (data odcięcia: 18.05.2012 r.; słowo kluczowe: „ivabradine”): [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [controlled-trials.com](http://controlled-trials.com).

Odnaleziono 2 badania kliniczne w toku spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury:

- NCT00757055;
- ISRCTN87590288.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki odnalezionych badań w toku.

Tytuł badania	If Channel Blockade With Ivabradine in Patients With Diastolic Heart Failure.
Numer identyfikacyjny	NCT00757055
Źródło	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a>
Sponsor	St Vincent's University Hospital, Irlandia
Interwencja	iwabradyna 2,5-7,5 mg/2xd
Komparator	placebo
Typ badania	otwarte badanie kliniczne z randomizacją, typu <i>crossover</i> , oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	09.2008
Koniec badania	04.2009
Status	rekrutujące uczestników

Tytuł badania	The effect of ivabradine versus standard pharmacotherapy on hemodynamics in patients with chronic heart failure (CHF) and the analysis of the possible mechanism of improvement.
Numer identyfikacyjny	ISRCTN87590288
Źródło	<a href="http://controlled-trials.com/">http://controlled-trials.com/</a>
Sponsor	Faculty Hospital Olomouc, Czechy
Interwencja	iwabradyna do 7,5 mg/2xd
Komparator	leczenie standardowe
Typ badania	prospektywne, otwarte badanie kliniczne (brak informacji o randomizacji), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	04.2011

Koniec badania	12.2015
Status	w toku

## 13.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	SHIFT	Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. <i>Lancet</i> . 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
		Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2012 May 11. [Epub ahead of print]
		Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). <i>Eur J Heart Fail</i> . 2010 Jan;12(1):75-81.
		Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2010 Sep 11;376(9744):886-94.
		Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K; on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. <i>Eur Heart J</i> . 2011 Oct;32(20):2507-15.
		Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. <i>Eur Heart J</i> . 2011 Oct;32(19):2395-404.
		Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. <i>Eur Heart J</i> . 2012 May;33(9):1137-41.
2	CARVIVA HF	Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GM. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). <i>Int J Cardiol</i> . 2011 Sep 1;151(2):218-24.
3	Kanorski 2011	Kanorski SG, Tregubov VG, Pokrovskii VM. [Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure]. <i>Kardiologia</i> . 2011;51(8):39-44. Russian
4	Mansour 2011	Mansour S, Youssef A, Rayan M, Saleh A. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. <i>The Egyptian Heart Journal</i> (2011) 63, 79-85.

### 13.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
<b>Badania pierwotne wykluczone z przeglądu</b>		
1	Arutyunov GP, Arutyunov AG, Volkova AL. Study evaluating the impact of a combination of inotropic support and heart rate monitoring on prognosis and stabilization rate in patients with decompensated chronic heart failure (LEGION). Ter Arkh. 2010;82(3):47-52. Russian.	brak szukanej interwencji (iwabradyna + karwedilol vs dopamina)
<b>Badania wtórne wykluczone z przeglądu</b>		
1	Vaquero M, Gomez R, Nunez L, Caballero R, Delpon E, Barana A, Tamargo J. Ivabradine: a Selective If Current Inhibitor. Pharmacological Characteristics and Tolerability. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7:32D-45D.	brak cech przeglądu systematycznego
2	Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety. Drug Saf. 2008;31(2):95-107.	brak cech przeglądu systematycznego
3	Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. Drugs. 2009;69(13):1777-98..	brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwabradyny

### 13.6 Krytyczna ocena badań randomizowanych

Tabela 82. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

SHIFT					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horizont: czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	677 ośrodków w 37 krajach (w tym w Polsce)	chorzy $\geq 18$ . roku życia z przewlekłą objawową niewydolnością serca i skurczową dysfunkcją lewej komory z rytmem zatokowym i spoczynkową częstością rytmu serca $\geq 70$ uderzeń/min pomimo standardowego leczenia (N=6 558, w tym 480 chorych z Polski)*  horizont czasowy: mediana okresu obserwacji 22,9 miesiąca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iwabradyna w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tygod., potem w dawce 7,5 mg/2xd**</li> <li>• N=3 268</li> <li>• placebo, N=3 290</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li> <li>• złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych otrzymujących co najmniej 50% docelowej dawki dobowej beta-adrenolityków podczas randomizacji;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca;</li> <li>• hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawatu mięśnia sercowego niezakończony zgonem;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>• ocena ogólna wg chorego i lekarza;</li> <li>• redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wg AOTM: IIA</li> <li>• wg JADAD: 4</li> </ul>
<b>kryteria włączenia</b>					<b>kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• niewydolność serca stopnia II, III lub IV wg NYHA przez <math>\geq 4</math> tygodnie, w stabilnym stanie klinicznym przez <math>\geq 4</math> tygodnie;</li> <li>• optymalne i niezmienniane dawki leków na niewydolność serca od <math>\geq 4</math> tygodni;</li> <li>• udokumentowana hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• rytm zatokowy (potwierdzony w EKG), ze spoczynkową częstością rytmu serca <math>\geq 70</math> uderzeń/min;</li> <li>• dysfunkcja skurczowa lewej komory, z frakcją wyrzutową <math>\leq 35\%</math>, udokumentowana w ciągu ostatnich 3 miesięcy na podstawie EKG, wentrykulografii radioizotopowej, rezonansu magnetycznego, angiografii serca lub angiografii TK (tomografia komputerowa).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub niedawno wykonana/zaplanowana rewaskularyzacja wieńcowa;</li> <li>• ciężka pierwotna choroba zastawek;</li> <li>• zaplanowany zabieg chirurgiczny wad zastawkowych serca;</li> <li>• udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu w ciągu ostatnich 4 tygodni;</li> <li>• czynne zapalenie mięśnia sercowego, wrodzone wady serca, planowany przeszczep serca;</li> <li>• terapia resynchronizująca serca rozpoczęta w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• rozrusznik serca ze stymulacją przedsionkową lub komorową (z wyjątkiem dwukomorowej) <math>&gt;40\%</math> czasu lub z progiem stymulacji przedsionków lub komór na poziomie 60 uderzeń/min;</li> <li>• stałe migotanie lub trzepotanie przedsionków;</li> <li>• zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsiolkowy, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia;</li> <li>• objawowe lub trwałe arytmie komorowe w wywiadzie jeżeli nie wszczępiono kardiovertera/defibrylatora;</li> <li>• kardiowersja/defibrylacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub przyjmowanie wybranych produktów wydłużających odstęp QT;</li> <li>• ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>&gt; 180</math> mmHg lub DBP <math>&gt; 110</math> mmHg);</li> <li>• spoczynkowe SBP <math>&lt; 85</math> mmHg lub objawowe niedociśnienie;</li> <li>• umiarkowane lub ciężkie choroby wątroby, ciężka niewydolność nerek, niedokrwistość.</li> </ul>				
<b>komentarz</b>					
<p>*do analizy skuteczności włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli), natomiast do analizy bezpieczeństwa – 6 492 chorych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku);</p> <p>**chyba że spoczynkowa częstość rytmu serca (ang. heart rate, HR) była <math>\leq 60</math> uderzeń/min; jeżeli częstość rytmu serca była pomiędzy 50 a 60 uderzeniami/min, dawka iwabradyny była utrzymywana na</p>					



Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca  
-analiza kliniczna

poziomie 5 mg/2xd; jeżeli spoczynkowa częstość rytmu serca była <50 uderzeń/min lub chory miał objawy związane z bradykardią, dawkę zmniejszono do 2,5 mg/2xd.

<b>CARVIVA HF</b>					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horizont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
otwarte, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	3 ośrodki we Włoszech	chorzy w wieku od 18 do 90 lat z niewydolnością serca trwającą ≥12 mies. (II-III wg NYHA) pomimo leczenia maksymalnymi dawkami inhibitorów ACE (N=121)*  horizont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem w dawce 7,5 mg/2xd,** N=41</li> <li>karwedilol w dawce 12,5 mg/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem w dawce 25 mg/2xd,** N=38</li> <li>karwedilol 6,25 mg/2xd + iwabradyna 2,5/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem karwedilol 12,5 mg/2xd + iwabradyna 5/2xd,** N=42</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dystans w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym sercowo-płucnym;</li> <li>jakość życia;</li> <li>zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>pozostałe parametry fizjologiczne i funkcjonalne;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	wg AOTM: IIA wg JADAD: 1
<b>kryteria włączenia</b>					<b>kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-90 lat;</li> <li>niewydolność serca stopnia II lub III wg NYHA zdiagnozowana od co najmniej 12 miesięcy, w stabilnym stanie klinicznym przez ≥ 3 tygodnie;</li> <li>chorzy nie przyjmujący beta-adrenolityków lub przyjmujący beta-adrenolityki w skojarzeniu z inhibitorem ACE.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z rozrusznikiem serca ustawionym na &gt;50 uderzeń/min;</li> <li>wydolność wysiłkowa w teście 6-minutowego marszu &lt;100 m lub &gt;400 m;</li> <li>zmienność wyników we wstępnym teście 6-minutowego marszu o &gt;10%;</li> <li>ograniczenia funkcjonalne i ortopedyczne, które mogłyby pogorszyć wydajność podczas testów funkcjonalnych układu krążenia.</li> </ul>		
<b>komentarz</b>					
<p>*123 chorych spełniało kryteria włączenia do badania, ale 2 chorych (1 w grupie IWA i KAR i 1 w grupie KAR) przerwało badanie po randomizacji, a ponieważ nie oceniono u nich skutków leczenia, zostali wykluczeni z analizy statystycznej;</p> <p>**chorzy, u których podczas okresu leczenia spoczynkowa częstość rytmu serca wyniosła &lt;45 uderzeń/min byli klasyfikowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem); u tych chorych dawka leków była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości docelowej rytmu serca pomiędzy 50 a 60 uderzeń na min.</p>					

Kanorski 2011

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	bd	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem (N=100)  horyzont czasowy: 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna 12,1 mg/dt (6 mies.), n=44</li> <li>metoprolol 59,1 mg/dt (6 mies.), n=56</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany parametrów dotyczących ciśnienia tętniczego krwi;</li> <li>zmiany parametrów krążeniowo-oddechowych;</li> <li>zmiany parametrów echokardiograficznych;</li> <li>zmiany parametrów związanych z testem wysiłkowym.</li> </ul>	wg AOTM: IIA wg JADAD: 1

kryteria włączenia

- przewlekła niewydolność serca stopnia III i choroba niedokrwienne serca i/lub nadciśnienie tętnicze stopnia III

kryteria wykluczenia

- uzależnienie od alkoholu lub leków;
- ostre epizody wieńcowe lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- wysiłkowa dławica piersiowa stopnia III lub IV;
- migotanie lub trzepotanie przedsionków;
- blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy;
- przeprowadzony zabieg kardiochirurgiczny lub procedura neurochirurgiczna;
- niewydolność płuc, nerek lub wątroby;
- nowotwór złośliwy;
- zaburzenia autoimmunologiczne;
- zaburzenia endokrynologiczne.

komentarz

†dawka początkowa iwabradyny 5 mg/2xd, średnia dawka dobową 12,1 mg;  
 †† dawka początkowa metoprololu 12,5 mg/d, średnia dawka dobową 59,1 mg.

Mansour 2011					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
<p>jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p>	<p>1 ośrodek w Egipcie</p>	<p>chorzy z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową (N=53)</p> <p>horyzont czasowy: 13,5 miesiąca</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna 2,5 mg/d-7,5 mg/2xd (3 mies.), n=30</li> <li>brak leczenia iwabradyną (3 mies.), n=23</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany parametrów echokardiograficznych;</li> <li>zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>jakość życia (kwestionariusz <i>Minnesota Living With Heart Failure</i>);</li> <li>tolerancja wysiłku.</li> </ul>	<p>wg AOTM: IIIA</p> <p>wg JADAD: 2</p>
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>objawowa niewydolność serca stopnia III-IV wg NYHA i frakcja wyrzutowa &lt;40% udokumentowana na podstawie EKG;</li> <li>kardiomiopatia rozstrzeniowa;</li> <li>rytm zatokowy;</li> <li>częstość rytmu serca &gt;70 uderzeń/min na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG w spoczynku.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność serca stopnia I wg NYHA;</li> <li>choroba wieńcowa;</li> <li>znacząca reumatyczna wada zastawkowa serca;</li> <li>choroba serca spowodowana nadczynnością tarczycy;</li> <li>migotanie przedsionków;</li> <li>ciężka niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny &gt;3 mg/dl;</li> <li>ciężkie zaburzenia czynności wątroby.</li> </ul>		
komentarz					

## Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2012 r.....	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 02.05.2012 r.....	25
Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 02.05.2012 r.....	26
Tabela 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	33
Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	35
Tabela 7. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	36
Tabela 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	36
Tabela 9. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.....	41
Tabela 10. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	42
Tabela 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	43
Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.....	44
Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniu SHIFT – dawkowanie beta-adrenolityków.....	45
Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Mansour 2011 – historia medyczna i parametry kliniczne.....	45
Tabela 15. Zestawienie punktów końcowych.....	46
Tabela 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	47
Tabela 17. Chorzy, którzy ukończyli 3-miesięczny okres podawania leku w badaniu Mansour 2011.....	48
Tabela 18. Analiza skuteczności – zestawienie wyników: złożone punkty końcowe.....	51
Tabela 19. Analiza skuteczności – zestawienie wyników c.d.....	51
Tabela 20. Analiza skuteczności – zestawienie wyników c.d.....	51
Tabela 21. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe.....	53
Tabela 22. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zgony.....	58
Tabela 23. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje.....	61
Tabela 24. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.....	63
Tabela 25. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa oceny ogólnej wg chorego i lekarza.....	65
Tabela 26. Analiza skuteczności w badaniu CARVIVA HF – zestawienie wyników.....	68

---

Tabela 27. Wartości początkowe parametrów fizjologicznych i funkcjonalnych w badaniu CARVIVA HF – IVA vs KAR.....	69
Tabela 28. Wartości początkowe parametrów fizjologicznych i funkcjonalnych w badaniu CARVIVA HF – IVA+KAR vs KAR.....	69
Tabela 29. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii – IVA vs KAR (MD).....	70
Tabela 30. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii – IVA+KAR vs KAR (MD).....	70
Tabela 31. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii – IVA vs KAR (MD).....	71
Tabela 32. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii – IVA+KAR vs KAR (MD).....	71
Tabela 33. Wartości początkowe częstości rytmu serca w badaniu CARVIVA HF – IVA vs KAR.....	72
Tabela 34. Wartości początkowe częstości rytmu serca w badaniu CARVIVA HF – IVA+KAR vs KAR.....	72
Tabela 35. Wyniki badania CARVIVA HF. Parametry fizjologiczne i funkcjonalne po 12 tyg. terapii – IVA vs KAR (MD).....	72
Tabela 36. Wyniki badania CARVIVA HF. Częstość rytmu serca po 12 tyg. terapii – IVA+KAR vs KAR (MD).....	72
Tabela 37. Wyniki badania CARVIVA HF. Częstość rytmu serca po 12 tyg. terapii – IVA vs KAR (MD).....	73
Tabela 38. Wyniki badania CARVIVA HF. Częstość rytmu serca po 12 tyg. terapii – IVA+KAR vs KAR (MD).....	73
Tabela 39. Częstość rytmu serca w poszczególnych grupach na początku badania i po 12 tygodniach obserwacji w badaniu CARVIVA HF (populacja <i>Per Protocol</i> ).....	73
Tabela 40. Wyniki badania CARVIVA HF – IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.....	74
Tabela 41. Analiza skuteczności w badaniu Kanorski 2011 – zestawienie wyników.....	76
Tabela 42. Wartości początkowe częstości rytmu serca w badaniu Kanorski 2011 – IVA vs MET.....	76
Tabela 43. Wyniki badania Kanorski 2011. Częstość rytmu serca po 6 mies. terapii – IVA vs MET (MD).....	76
Tabela 44. Analiza skuteczności w badaniu Mansour 2011 – zestawienie wyników.....	78
Tabela 45. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Zgony.....	79
Tabela 46. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca.....	79
Tabela 47. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca.....	80
Tabela 48. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA.....	80
Tabela 49. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa jakości życia, wynik MLWHF.....	81

---

---

Tabela 50. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	85
Tabela 51. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane.....	85
Tabela 52. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	86
Tabela 53. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników: ciężkie zdarzenia niepożądane – c.d.....	86
Tabela 54. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	87
Tabela 55. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	88
Tabela 56. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	93
Tabela 57. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie.....	96
Tabela 58. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów.....	97
Tabela 59. Charakterystyka populacji chorych włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012.....	105
Tabela 60. Charakterystyka populacji chorych włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012 – c.d.....	105
Tabela 61. Charakterystyka populacji chorych włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012 – c.d.....	106
Tabela 62. Charakterystyka populacji chorych włączonych do analizy w publikacji Bohm 2012 – dawkowanie beta-adrenolityków.....	106
Tabela 63. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników: złożone punkty końcowe.....	108
Tabela 64. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników c.d.....	108
Tabela 65. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników c.d.....	108
Tabela 66. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe.....	110
Tabela 67. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zgony.....	112
Tabela 68. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje.....	115
Tabela 69. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca.....	116
Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników: ZN łącznie, ciężkie ZN łącznie i ZN powodujące przerwanie leczenia.....	118

---

---

Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane.....	118
Tabela 72. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie. ....	119
Tabela 73. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. ....	120
Tabela 74. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	121
Tabela 75. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie. ....	124
Tabela 76. Analiza skuteczności w populacji całkowitej – zestawienie wyników.....	126
Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa w populacji całkowitej – zestawienie wyników.....	129
Tabela 78. Analiza skuteczności w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników.....	131
Tabela 79. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – zestawienie wyników.....	132
Tabela 80. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE. ....	153
Tabela 81. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	170
Tabela 82. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu. ....	176

## Spis rycin

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM4 /PRISMA5).....	29
Rysunek 2. Chorzy, którzy ukończyli badania (RR).....	48
Rysunek 3. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).....	48
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (źródło: SHIFT).....	52
Rysunek 5. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RR).....	53
Rysunek 6. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RD).....	54
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (źródło: SHIFT).....	55
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (źródło: SHIFT).....	56
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z powodu niewydolności serca (źródło: SHIFT).....	57
Rysunek 10. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zgony (RR).....	58
Rysunek 11. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Zgony (RD).....	59
Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (źródło: SHIFT).....	60
Rysunek 13. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RR).....	61
Rysunek 14. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RD).....	62
Rysunek 15. Średnia częstość rytmu serca w grupach iwabradyny i placebo w badaniu SHIFT (źródło: SHIFT).....	63
Rysunek 16. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR).....	64
Rysunek 17. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RD).....	64
Rysunek 18. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa oceny ogólnej wg chorego i lekarza (RR).....	65
Rysunek 19. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poprawa oceny ogólnej wg chorego i lekarza (RD).....	66
Rysunek 20. Wyniki badania SHIFT – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w zdefiniowanych subpopulacjach chorych (źródło: SHIFT).....	67
Rysunek 21. Wyniki badania CARVIVA HF – IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR – poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR).....	74
Rysunek 22. Wyniki badania CARVIVA HF – IVA vs KAR oraz IVA+KAR vs KAR – poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RD).....	75
Rysunek 23. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Zgony (RR).....	79



---

Rysunek 24. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Zgony (RD). .....	79
Rysunek 25. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca (MD). .....	80
Rysunek 26. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca (MD). .....	80
Rysunek 27. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR). .....	81
Rysunek 28. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA (RD). .....	81
Rysunek 29. Wyniki badania Mansour 2011 – iwabradyna vs placebo. Poprawa jakości życia, wynik MLWHF (MD). .....	82
Rysunek 30. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RR). .....	87
Rysunek 31. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RD). .....	87
Rysunek 32. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR). .....	89
Rysunek 33. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD). .....	90
Rysunek 34. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia c.d. (RR). .....	91
Rysunek 35. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia c.d. (RD). .....	92
Rysunek 36. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RR). .....	94
Rysunek 37. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RD). .....	95
Rysunek 38. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RR). .....	96
Rysunek 39. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RD). .....	96
Rysunek 40. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów (RR). .....	98
Rysunek 41. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów (RD). .....	99
Rysunek 42. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów c.d. (RR). .....	100
Rysunek 43. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów c.d. (RD). .....	101
Rysunek 44. Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (źródło: Bohm 2012). .....	109
Rysunek 45. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RR). .....	110
Rysunek 46. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Złożone punkty końcowe (RD). .....	110

---

Rysunek 47. Krzywa Kaplana-Meiera dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (źródło: Bohm 2012). .....	111
Rysunek 48. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zgony (RR). .....	112
Rysunek 49. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Zgony (RD). .....	113
Rysunek 50. Krzywa Kaplana-Meiera dla hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (źródło: Bohm 2012). .....	114
Rysunek 51. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RR). .....	115
Rysunek 52. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Hospitalizacje (RD). .....	116
Rysunek 53. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Redukcja częstości rytmu serca (MD). .....	117
Rysunek 54. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RR). .....	119
Rysunek 55. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. ZN łącznie (RD). .....	119
Rysunek 56. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RR). .....	120
Rysunek 57. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. ZN powodujące przerwanie leczenia (RD). .....	120
Rysunek 58. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RR). .....	122
Rysunek 59. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Poszczególne ZN (RD). .....	123
Rysunek 60. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RR). .....	124
Rysunek 61. Wyniki badania SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min – iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN łącznie (RD). .....	124
Rysunek 62. Wyniki badania SHIFT – wpływ częstości rytmu serca na (A) pierwszorzędowy punkt końcowy, (B) hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca i (C) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – IVA vs PLA (źródło: SHIFT). .....	139

## Piśmiennictwo

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>3</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

<sup>4</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

<sup>5</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

<sup>6</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

<sup>7</sup> Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2012 May 11. [Epub ahead of print]

<sup>8</sup> Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.

<sup>9</sup> Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GM. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol*. 2011 Sep 1;151(2):218-24.

<sup>10</sup> Kanorskiĭ SG, Tregubov VG, Pokrovskii VM. [Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure]. *Kardiologiia*. 2011;51(8):39-44. Russian

[REDACTED]

---

<sup>11</sup> Mansour S, Youssef A, Rayan M, Saleh A. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. *The Egyptian Heart Journal* (2011) 63, 79-85.

<sup>12</sup> Höfer S, Lim L, Guyatt G, Oldridge N. The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: a summary. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Jan 8;2:3.

<sup>13</sup> Rector TS. Overview of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. <https://docs.google.com/a/umn.edu/viewer?a=v&pid=sites&srcid=dW1uLmVkdXx0bXN8Z3g6MjQxYWZmOTBkMWYwMjAwZA> [dostęp 21.05.2012 r.]

<sup>14</sup> American Thoracic Society. Quality of life resource. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. <http://qol.thoracic.org/sections/instruments/ko/pages/mlwhfq.html> [dostęp 21.05.2012 r.]

[REDACTED]

<sup>17</sup> EMEA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 16.04.2012 r.]

<sup>18</sup> FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 16.04.2012 r.]

<sup>19</sup> URPL. <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 16.04.2012 r.]

<sup>20</sup> Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):886-94.

<sup>21</sup> European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment report. Procoralan EMA/194513/2012. 16 March 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000597/WC500124542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000597/WC500124542.pdf) [dostęp 21.05.2012 r.]

<sup>22</sup> Procoralan: Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000597/WC500043590.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf) [dostęp 11.05.2012 r.]

<sup>23</sup> Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005 May;26(10):967-74.

<sup>24</sup> Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, Novo G, Novo S, Di Pasquale P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO<sub>2</sub> and VE/VC0<sub>2</sub> Slope. *Open Cardiovasc Med J*. 2010 May 26;4:127-34.

<sup>25</sup> McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehs104.

<sup>26</sup> HAS. Transparency Committee Opinion. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/ct\\_3467\\_procoralan\\_ang.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/ct_3467_procoralan_ang.pdf) [dostęp: 16.04.2012 r.]

<sup>27</sup> [REDACTED]

<sup>28</sup> Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 19;328:1490.