

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 augustus 2010

Uw kenmerk
Farma-3016586

Datum
26 april 2011

Ons kenmerk
ZA/2011045497

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
Uitbreiding indicatie en opheffen nadere voorwaarden ivabradine (Procoralan®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 6 december 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot ivabradine (Procoralan®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Een CFH rapport heeft u bij een eerdere beoordeling reeds ontvangen.

Bij patiënten met stabiele angina pectoris en een intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers heeft ivabradine-monotherapie op basis van 1 non-inferiority-studie een gelijke therapeutische waarde als de calciumantagonist amlodipine, en, omdat er geen vergelijkende onderzoeksgegevens zijn, een minderwaarde ten opzichte van langwerkende nitraten.

Bij patiënten met stabiele angina pectoris en onvoldoende effectiviteit van β -blokkers heeft toevoeging van ivabradine (combinatietherapie) vanwege een tekort aan klinische onderzoeksgegevens en beperkte effectiviteit in placebogecontroleerd onderzoek een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een dihydropyridine-calciumantagonist of een langwerkend nitraat.

Dat betekent dat CVZ u adviseert om de uitbreiding van de indicatie niet over te nemen, noch de nadere voorwaarden aan te passen.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport ivabradine (Procoralan®) bij de indicatie 'angina pectoris'

Ivabradine (Procoralan®), filmomhulde tablet

Geregistreerde indicatie. "Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris, bij patiënten met coronaire hartziekte die een normaal sinusritme hebben.

Ivabradine is geïndiceerd:

- bij patiënten die intolerant zijn of een contra-indicatie hebben voor β -blokkers
- of in combinatie met β -blokkers bij patiënten die met een optimale β -blokkerdosis onvoldoende onder controle zijn en bij wie de hartfrequentie > 60 spm bedraagt."

Dosering. 5 mg 2 dd. Indien de therapeutische respons achterblijft, kan de dosering worden verhoogd naar 7,5 mg 2 dd. Indien de hartfrequentie daalt tot < 50/min of de patiënt klachten krijgt van bradycardie, kan de dosering worden verlaagd naar 2,5 mg 2 dd.¹

Werkingsmechanisme. Ivabradine verlaagt de hartfrequentie door selectieve en specifieke remming van de cardiale pacemaker I_f -stroom. Verlaging van de hartfrequentie verlengt de duur van de diastole, waardoor de balans tussen zuurstofbehoefte en -aanbod verbetert en ook de coronaire doorbloeding. Ivabradine heeft geen invloed op intracardiale geleiding, contractiliteit of ventriculaire repolarisatie. Het kan wel een interactie aangaan met de retinale I_h -stroom.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij patiënten met angina pectoris en een intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers vergroot ivabradine-monotherapie de inspanningsduur niet minder dan de calciumantagonist amlodipine. Een vergelijking met langwerkende nitraten is niet mogelijk. Voor de indicatie 'onvoldoende effectiviteit van een optimaal gedoseerde β -blokker' zijn er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van de toevoeging van ivabradine te beoordelen ten opzichte van de effectiviteit van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een calciumantagonist of een langwerkend nitraat. De beschikbare gegevens wijzen op een zeer beperkte effectiviteit van ivabradine.

Ongunstige effecten. De bijwerkingen van ivabradine zijn deels vergelijkbaar met die van de vergeleken behandelingen. Specifiek voor ivabradine zijn bradycardie en voorbijgaande visuele stoornissen.

Ervaring. De ervaring met ivabradine is voldoende en die met calciumantagonisten en langwerkende nitraten is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van ivabradine is even groot als die van calciumantagonisten en, vanwege mogelijke interacties met CYP3A4-remmers en -inductoren, minder dan die van langwerkende nitraten.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van ivabradine is gelijk aan dat van de vergeleken behandelingen.

Eindconclusie. Bij patiënten met stabiele angina pectoris en een intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers heeft ivabradine-monotherapie een therapeutische meerwaarde voor een beperkte subgroep van patiënten, die niet uitkomt met een calciumantagonist of een langwerkend nitraat. Bij patiënten met stabiele angina pectoris en onvoldoende effectiviteit van β -blokkers heeft toevoeging van ivabradine (combinatietherapie) vanwege een tekort aan klinische onderzoeksgegevens en beperkte effectiviteit in placebogecontroleerd onderzoek een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een dihydropyridine-calciumantagonist of een langwerkend nitraat.

1. Aandoening

Symptomen. Stabiele angina pectoris wordt gekenmerkt door aanvallen van retrosternale beklemmende of drukkende pijn, die optreedt bij fysieke inspanning, warmte-koudewisseling of emoties. Enkele minuten na staken van de inspanning of na sublinguaal gebruik van kortwerkende nitraten, nemen de symptomen af.

Ontstaanswijze. Angina pectoris ontstaat als de zuurstofbehoefte van het myocard tijdelijk groter is dan het aanbod, zoals bij koude, inspanning of emotie. De oorzaak is meestal een lokale, atherosclerotische vernauwing van één of meer coronairvaten.

Prevalentie. In 2003 hadden 329.500 mensen in Nederland angina pectoris: 178.500 mannen (22 per 1000) en 151.000 vrouwen (18 per 1000). Zij maakten deel uit van 675.500 patiënten met coronaire hartziekte. Dit laatste aantal was in 2007 toegenomen tot 730.400. De prevalentie neemt toe met de leeftijd.²

Ernst. Patiënten met stabiele angina pectoris hebben een kans van 2-3% per jaar op ernstige complicaties, zoals een acuut hartinfarct en sterfte. In 2007 overleden in Nederland bijna 12.000 personen met coronaire hartziekte als primaire doodsoorzaak.²

Behandeling. De medicamenteuze behandeling van angina pectoris is gericht op het couperen van aanvallen, het beperken van symptomen (onderhoudsbehandeling) en op secundaire preventie van hart- en vaatziekten (ter verbetering van de prognose).

Voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met chronische, stabiele angina pectoris is een cardioselectieve β -blokker het middel van eerste keus.^{3,5} Volgens het huisartsengenootschap NHG is de streef-hartfrequentie 50-60/minuut, te behalen met metoprolol 100-200 mg/dag of atenolol 25-100 mg/dag.³ De NVVC/ESC-richtlijn van de cardiologen vermeldt de volgende streefdoseringen voor een "full anti-anginal effect": bisoprolol 10 mg/dag, metoprolol 200 mg/dag, atenolol 100 mg/dag.⁴

- Bij intolerantie of contra-indicaties voor β -blokkers wordt gekozen voor een calciumantagonist of een langwerkend nitraat. De NHG had in 2004 een voorkeur voor langwerkend nitraat boven calciumantagonist, op basis van ervaring en prijs.³ Een nadeel van nitraten is dat er geen 24-uursprofylaxe mee bereikt kan worden. De NVVC/ESC vond in 2006 de onderbouwing voor calciumantagonisten sterker dan voor nitraten.⁴ De cardiologen-richtlijn noemt ook een K-kanaalopener (zwakkere onderbouwing) en een I_f-remmer (niet in de tekst maar wel in het samenvattende stroomdiagram, zonder onderbouwing). De multidisciplinaire CBO-NHG-richtlijn 'Cardiovasculair risicomangement' vermeldt alleen dat bij patiënten met angina pectoris β -blokkers zijn geïndiceerd.⁵

- Bij onvoldoende effectiviteit van een β -blokker wordt een dihydropyridine-calciumantagonist of een langwerkend nitraat toegevoegd.^{3,4} De huisartsen hebben een voorkeur voor langwerkend nitraat, terwijl de cardiologen nitraat niet in de tekst noemen, maar wel in het stroomdiagram. Binnen de calciumantagonisten gaat de voorkeur uit naar een langwerkend dihydropyridine, omdat bij gelijktijdig gebruik van een β -blokker met diltiazem of verapamil sinusbradycardie, AV-blok en hartfalen kunnen optreden.³

Geschikte cardioselectieve β -blokkers zijn: atenolol, bisoprolol en metoprolol.

Langwerkende nitraten zijn: isosorbidedinitraat, isosorbidemononitraat en nitroglycerine.

Calciumantagonisten zijn: diltiazem, verapamil en de dihydropyridinen amlodipine, felodipine en nifedipine.

Indien een patiënt klachten houdt, kan revascularisatie worden overwogen in de vorm van dotteren of coronaire bypasschirurgie.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Ivabradine dient te worden vergeleken met de standaardbehandeling (zie boven, kopje 'behandeling'). Er zijn de volgende vergelijkingen te maken:

- Indicatie 'stabiele angina pectoris en intolerantie of contra-indicatie voor β -blokker':
 - ivabradine versus calciumantagonist
 - ivabradine versus langwerkend nitraat

De CFH heeft deze indicatie in 2006 beoordeeld.⁶

- Indicatie 'stabiele angina pectoris en onvoldoende effectiviteit van β -blokker':
 - β -blokker + ivabradine versus β -blokker + dihydropyridine-calciumantagonist
 - β -blokker + ivabradine versus β -blokker + langwerkend nitraat

Bij ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is indirecte vergelijking mogelijk indien de te vergelijken behandelingen beide zijn vergeleken met eenzelfde comparator.

Voor dit rapport is vanwege de geregistreerde indicatie van ivabradine de te beoordelen patiëntengroep beperkt tot degenen met een hartslag > 60/minuut.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 28 september 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'angina pectoris OR coronary artery disease', 'ivabradine OR procoralan', 'diltiazem OR amlodipine OR calcium channel', 'nitrate'. Limits Activated: only items with abstracts, Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, French, German.

Er werden geen relevante trials over ivabradine gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabel 1 geeft weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Intolerantie of contra-indicatie voor β -blokker. Ruzylo et al. beschreven een non-inferiority-onderzoek naar ivabradine versus de calciumantagonist amlodipine.⁷ De gegevens van dit onderzoek zijn in de eerdere FT-beoordeling gebruikt voor zover ze in de EPAR waren beschreven, aangezien het artikel destijds nog niet was gepubliceerd.

Er zijn geen gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken gevonden op basis waarvan een directe of indirecte vergelijking mogelijk is tussen ivabradine en een langwerkend nitraat.

Onvoldoende effectiviteit van β -blokker en hartfrequentie > 60/minuut. Er zijn geen onderzoeken gevonden op basis waarvan een directe vergelijking mogelijk is tussen enerzijds toevoeging van ivabradine en anderzijds de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een

calciumblokker of een langwerkend nitraat. De trials die voor deze indicatie met ivabradine zijn gedaan, verschillen van de trials met de standaardbehandeling wat betreft de onderzochte patiënten (onvoldoende respons op optimale dosering β -blokker, hartfrequentie > 60) of de controlearm (placebo). Er is daarom ook geen indirecte vergelijking mogelijk.

Voor deze indicatie zijn 2 placebogecontroleerde trials relevant, waarin ivabradine werd toegevoegd aan een β -blokker:

- Tardif et al. beschreven een placebogecontroleerde studie onder patiënten met inspanningsgebonden angina pectoris bij gebruik van een β -blokker (vooral atenolol, metoprolol of bisoprolol) in een dosering die equivalent was aan atenolol 50 mg/dag.⁸ De studie werd uitgevoerd met atenolol 50 mg 1 dd. Bij 144 (16%) van de 875 patiënten was deze dosering als maximaal te beschouwen vanwege een hartslagfrequentie \leq 60/minuut, systolische bloeddruk \leq 100 mmHg of gemiddeld PR-interval \geq 200 ms.⁹
- Daarnaast beschreven Fox et al. een posthoc-subgroepanalyse van een placebogecontroleerde studie onder 10.917 patiënten met linkerventrikeldisfunctie, omdat in deze subgroep van 1507 patiënten angina pectoris de beperkende aandoening was.¹⁰ Van hen gebruikten 1351 (90%) een β -blokker. Resultaten voor deze 1351 patiënten staan in de EPAR.⁹ De meest gebruikte β -blokkers waren: metoprololsuccinaat/-tartraat, bisoprolol en carvediol. De streefdoseringen voor deze middelen waren respectievelijk 200/150, 10 en 50 mg/dag. De dosering β -blokkers was bij 47% van de patiënten tenminste de helft van de streefdosering, dus 53% van de patiënten gebruikte minder dan de helft van de streefdosering.¹⁰

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van ivabradine als behandeling van patiënten met chronische, stabiele angina pectoris

<i>Te auteur; jaar van publicatie; studieduur</i>	<i>studie-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie</i>	<i>controle</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>analyse</i>
eerder beoordeelde indicatie: intolerantie of contra-indicatie voor β-blokker						
Ruzylo; ^{7*} 2007; 3 mndn	RCT (A2)	n = 804 gem. leeftijd: 60 jaar geslacht: man: 86 % NYHA I-II-III: 13-69-18%	ivabradine 7,5 mg 2 dd	amlodipine 10 mg 1 dd	totale inspannings-duur	ITT; non-inferiority-trial
nieuwe indicatie: onvoldoende effectiviteit van β-blokker, en hartslag > 60/min						
Tardif; ^{8,9} 2009; CL3-057; 4 mndn	RCT (A2)	n = 889 gem. leeftijd: 60 jaar geslacht: man: 84% MI, PTCA of CABG: 72% NYHA I-II-III: 19-69-12% gem.HF: 67/min (SD: 7)	atenolol 50 mg 1 dd + ivabradine 5 mg 2 dd 2 mndn en 7,5 mg 2 dd 2 mndn	atenolol 50 mg 1 dd + placebo	totale inspannings-duur tijdens dalspiegels	ITT uitval: 3%.
Fox; ^{9,10} 2009; CL3-056; mediaan 18 mndn	RCT (A2)	n = 1507 linkerventrikeldisfunctie gem. leeftijd: 64 jaar geslacht: man: 82% NYHA I-II-III: 0-75-25% β -blokker: n = 1351 gem.HF: 71/min (SD: 9)	'n β -blokker + ivabradine 5 of 7,5 mg 2 dd	'n β -blokker + placebo	cardiovasculair overlijden, of ziekenhuis-opname wegens hartinfarct of -falen	niet-geplande subgroep-analyse

NYHA = New York Heart Association; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronairangioplastiek; CABG = coronaire bypassoperatie; HF = hartfrequentie.

*De behandelgroep met ivabradine 10 mg 2 dd is in dit rapport buiten beschouwing gelaten.

Tabel 1b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling van ivabradine als behandeling van patiënten met chronische, stabiele angina pectoris, onvoldoende effectiviteit van β -blokker en hartslag > 60/min

<i>Te auteur; jaar van publicatie</i>	<i>studie-opzet</i>	<i>interventie</i>	<i>controle</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>reden voor exclusie</i>
Dunselman; ¹¹ 1998	RCT	atenolol 50 of 100 mg/dag + amlodipine 5 of 10 mg/dag	atenolol 50 of 100 mg/dag + placebo	inspannings-tolerantie tijdens dalspiegels	hartslag < 60/min

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ivabradine is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Volgens de aanbevelingen van de EMA zijn de volgende uitkomstmaten van belang in onderzoek naar symptomatische behandeling van stabiele angina pectoris: (a) inspanning-gerelateerde variabelen (bijv. inspanningscapaciteit, tijd tot het begin van angineuze klachten en tijd tot ST-segment-depressie van 1 mm), die bij dalspiegels worden gemeten tijdens een fiets- of tredmolentest; (b) angineuze pijn en gebruik van kortwerkende nitraten, bijgehouden in een dagboek; (c) ziektegerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met een gevalideerde vragenlijst; (d)

morbiditeit en sterfte, te evalueren op basis van gepoolde trialdata. De vereiste studieduur is tenminste 12 weken.¹²

Daarnaast is in deze beoordeling gekeken naar de hartfrequentie, omdat verlaging daarvan het belangrijkste effect van ivabradine is en omdat bij patiënten met stabiele angina pectoris een verhoogde hartfrequentie in rust een onafhankelijke voorspeller is van cardiovasculaire en totale sterfte: hazard ratio 1,31 resp. 1,32 bij een hartfrequentie ≥ 83 /min, waarbij ≤ 62 /min de referentie is (tabel 2).¹³

Tabel 2. Samenhang tussen hartfrequentie en sterfte bij patiënten met stabiele angina pectoris*¹³

<i>hartfrequentie/ minuut</i>	<i>hazard ratio (99%-BI)</i>	
	<i>cardiovasculaire sterfte</i>	<i>totale sterfte</i>
≤ 62	1 (referentiewaarde)	1 (referentiewaarde)
63-70	1,05 (0,94-1,18)	1,06 (0,97-1,17)
71-76	1,07 (0,94-1,21)	1,09 (0,98-1,21)
77-82	1,14 (1,00-1,29)	1,16 (1,04-1,28)
≥ 83	1,31 (1,15-1,48)	1,32 (1,19-1,47)

*Ze ondergingen coronaire angiografie in 1975/'79 en gebruikten toen diverse medicijnen,

Evidentie

Intolerantie of contra-indicatie voor β -blokker. In de non-inferiority-studie was ivabradine niet minder effectief dan de calciumantagonist amlodipine (tabel 3).⁷ De inspanningsduur nam bij gebruik van deze middelen met ongeveer 30 seconden toe van bijna 7 minuten naar ruim 7 minuten (ivabradine: 6,9 -> 7,4 = +0,4 min; amlodipine: 6,7 -> 7,2 = +0,5 min).

Onvoldoende effectiviteit van β -blokker en hartfrequentie > 60/minuut. In de placebogecontroleerde studie van Tardif et al. was de primaire uitkomstmaat de inspanningsduur.⁸

⁹ In de totale onderzoeksgroep van 875 patiënten was het verschil in effect op de totale inspanningsduur van (24 - 8 =) 16 sec. (= 0,3 minuut) tussen ivabradine en placebo statistisch significant (ivabradine: 7,4 -> 7,8 = + 0,4 min; placebo: 7,5 -> 7,6 = + 0,1 min). Er is niet geprobeerd om de dosering β -blokker te verhogen. Bij de 144 patiënten met een dosering β -blokkers die niet verhoogd kon worden vanwege een lage hartfrequentie, een lage bloeddruk of een lang PR-interval, was het verschil in toename van totale inspanningsduur na 4 maanden behandelen niet statistisch significant (27 versus 9 sec; p = 0,07). De patiënten met een hartfrequentie < 60/minuut vallen echter buiten de geregistreerde indicatie van ivabradine.

In de placebogecontroleerde studie van Fox et al. was de primaire uitkomstmaat een samenstelling van cardiovasculaire morbiditeit en sterfte.^{9,10} In de groep patiënten die een β -blokker gebruikte, was het verschil in de primaire uitkomstmaat tussen ivabradine en placebo niet statistisch significant (8 versus 10%; zie tabel 3). Het resultaat op een van de secundaire uitkomstmaten, namelijk 'ziekenhuisopname wegens myocardinfarct', was wel statistisch significant beter voor ivabradine dan voor placebo (3 versus 4%; p = 0,04).⁹

Hartfrequentie. De gemiddelde hartfrequentie daalde in de ivabradine-groepen meer dan in de controlegroepen (tabel 4).⁷⁻¹⁰ De gemiddelde hartfrequentie in rust was na gebruik van ivabradine circa 63/minuut (67, 58 en 63) en in de controlegroepen circa 71/minuut (79, 66 en 68).

Tabel 3. Resultaten in gerandomiseerd onderzoek naar ivabradine bij patiënten met chronische, stabiele angina pectoris*

<i>uitkomstmaat</i>	<i>interventie</i>	<i>controle</i>	<i>p</i>	
eerder beoordeelde indicatie: intolerantie of contra-indicatie voor β-blokker				
<i>non-inferiority-studie; Ruzyllo et al.⁷</i>	<i>ivabradine (n = 400)</i>	<i>amlodipine (n = 404)</i>		
gem. inspanningsduur in sec. (SD):				
totale inspanningsduur†	414 -> 442 = +28 (92)	400 -> 431 = +31 (92)	< 0,001‡	
tijd tot begin angineuze klachten	325 -> 390 = +65 (105)	313 -> 380 = +67 (99)	< 0,001‡	
tijd tot 1 mm ST-segment-depressie	355 -> 400 = +45 (99)	347 -> 387 = +40 (103)	< 0,001‡	
gem. aantal doses kortwerkende nitraten/week (SD)	4 -> 2 = -2 (5)	4 -> 2 = -3 (6)	0,98	
gem. aantal angineuze aanvallen/week (SD)	5 -> 2 = -3 (5)	5 -> 2 = -3 (6)	0,56	
nieuwe indicatie: onvoldoende effectiviteit van β-blokker, en hartslag > 60/min				
<i>studie CL3-057; Tardif et al.</i>				
<i>alle patiënten⁸</i>	<i>atenolol+ivabradine (n = 441)</i>	<i>atenolol+placebo (n = 434)</i>		
gem. inspanningsduur in sec. (SD):				
totale inspanningsduur†	446 -> 470 = +24 (65)	451 -> 458 = +8 (64)	< 0,001	
tijd tot beperkende angineuze klachten	442 -> 468 = +26 (66)	447 -> 456 = +9 (64)	< 0,001	
tijd tot begin angineuze klachten	353 -> 402 = +49 (83)	357 -> 380 = +23 (79)	< 0,001	
tijd tot 1 mm ST-segment-depressie	338 -> 384 = +46 (93)	347 -> 363 = +15 (87)	< 0,001	
gem. aantal doses kortwerkende nitraten/week (SD)	1,0 -> 0,7	1,2 -> 0,7	> 0,05	
gem. aantal angineuze aanvallen/week (SD)	2 -> 1 = -1	2 -> 1 = -1	> 0,05	
<i>posthoc-subgroepanalyse CL3-056; Fox et al.⁹</i>	<i>β-blokker + ivabradine (n = 654)</i>	<i>β-blokker + placebo (n = 697)</i>	<i>p</i>	<i>hazard ratio (95%-BI)</i>
% cardiovasculair overlijden, of ziekenhuis-opname voor hartinfarct of -falen†	8	10	0,06	0,76 (0,57-1,10)
% sterfte:				
ongeacht doodsoorzaak	6	6	0,46	0,88 (0,61-1,24)
cardiovasculair	5	5	0,51	0,88 (0,61-1,28)
coronair	1	1	0,28	0,63 (0,28-1,45)
% ziekenhuisopname wegens				
hartfalen	3	4	0,31	0,78 (0,48-1,26)
hartinfarct	2	4	0,04	0,60 (0,37-0,98)
% coronaire revascularisatie	2	3	0,05	0,57 (0,32-1,02)

*Door afrondingen wijken de vermelde verschillen soms af van de verschillen tussen de vermelde getallen.

†Primaire uitkomstmaat in de studie.

‡P-waarde voor non-inferiority tussen de onderzoeksgroepen. Alle andere p-waarden betreffen het verschil tussen de onderzoeksgroepen.

Tabel 4. Gemiddelde hartfrequentie in slagen/ minuut voor en na behandeling met ivabradine in gerandomiseerde trials

	<i>Ruzyllo et al.</i> ⁷		<i>Tardif et al.</i> ^{8,9}		<i>Fox et al.</i> ^{9,10}	
	<i>ivabradine</i> (n = 381)	<i>amlodipine</i> (n = 398)	<i>ivabradine</i> (n = 431)	<i>placebo</i> (n = 432)	<i>ivabradine</i> (n = 734)	<i>placebo</i> (n = 773)
in rust:						
vóór behandeling	79	79	67	67	71	71
verschil na-voor	-11,2	-0,2	-8,7	-1,4	-8,1	-2,5
bij piekbelasting:						
vóór behandeling	132	131	129	130		
verschil na-voor	-12,4	-0,2	-11,3	-0,9		

Extrapolatie

Intolerantie of contra-indicatie voor β -blokker. Over de waarde van ivabradine als monotherapie is niet méér onderzoek verschenen dan in een eerder CVZ-rapport is beschreven.⁶ Er is geen statistisch significant verschil tussen ivabradine en amlodipine in het verbeteren van de inspanningsduur.⁷ Daarnaast had amlodipine eenzelfde symptomatisch effect als diltiazem in een studie met 75 patiënten en een behandelduur van 4 weken.¹⁴ Deze studies samen bieden een aanwijzing dat ivabradine niet minder effectief is dan diltiazem als symptomatische behandeling van angina pectoris. Er is geen directe of indirecte vergelijking met een langwerkend nitraat.

Onvoldoende effectiviteit van β -blokker en hartfrequentie > 60/minuut. De effectiviteit van toevoeging van ivabradine ten opzichte van toevoeging van een calciumantagonist of een langwerkend nitraat, is niet te bepalen omdat er geen directe vergelijking mogelijk is en ook geen indirecte vergelijking. Het is dus niet duidelijk of ivabradine even effectief is als de standaardbehandeling, zoals die is beschreven in de richtlijnen van de beroepsverenigingen van huisartsen en cardiologen.^{3,4} De effectiviteit van de aanbevolen combinatie van β -blokkers met calciumantagonisten in de behandeling van stabiele angina pectoris is aangetoond in een meta-analyse.¹⁵ Omdat de diverse studies verschillend zijn opgezet, zijn ze ongeschikt voor een indirecte vergelijking met ivabradine.

Zelfs is niet duidelijk wat de effectiviteit is van de toevoeging van ivabradine op grond van de resultaten van placebogecontroleerd onderzoek. Een methodologisch manco bij het placebogecontroleerde onderzoek van Tardif et al. is dat de dosering van atenolol met 50 mg/dag niet werd verhoogd bij onvoldoende verbetering van de angineuze klachten en onderin de aanbevolen doseringsrange zit.^{8,9} Niet uitgesloten is dat verhoging van de β -blokker-dosering zou leiden tot minder symptomen en/of een hartfrequentie 50-60/minuut, waardoor ivabradine niet geïndiceerd zou zijn. De gebruikte dosering komt in de buurt van de gebruikelijke dosering van 55 mg/dag in meerdere Europese landen,¹⁶ Deze dosering van 55 mg/dag was het resultaat van 1 bezoek aan een cardioloog, De helft van de patiënten had voor dat bezoek geen hartfrequentieverlagende medicatie, zoals een β -blokker of calciumantagonist. Na het bezoek aan de cardioloog gebruikte tweederde van de patiënten een β -blokker. De dosering kan dus niet geoptimaliseerd zijn. De dosering van 50 mg/dag is daarom niet geschikt om de waarde vast te stellen van ivabradine bij onvoldoende respons op een optimale dosering β -blokker, de indicatie waarvoor ivabradine is geregistreerd. Hoewel het gebruik van hogere doseringen β -blokkers in de praktijk kan worden gehinderd door bijwerkingen, is het ook niet duidelijk of ivabradine beter is dan de

aanbevolen dosisverhoging van de β -blokker. Tenslotte is de klinische relevantie van de gevonden verschillen bij atenolol 50 mg/dag, die in seconden worden uitgedrukt, niet indrukwekkend. De posthoc-subgroepanalyse van Fox et al. is maar in beperkte mate ondersteunend. Vooral was de analyse een niet vooraf geplande subgroepanalyse.^{9 10 17} Daarbij was de dosering β -blokker bij 53% van de patiënten lager dan aanbevolen in het onderzoek. Verder is niet duidelijk of door wie en wanneer de redenen voor de lage gebruikte doseringen zijn aangegeven (onder andere bradycardie: 17% in ivabradinegroep en 13% in placebogroep; vermoeidheid: 20 en 21%; hypotensie: 23 en 20%).¹⁰ Bovendien is de studie onvoldoende argument, omdat de EMA aanbeveelt de uitkomstmaten 'morbiditeit' en 'sterfte' te evalueren op basis van gepoolde trialdata.

Hartfrequentie. Het is de vraag of verlaging van de gemiddelde hartfrequentie van 71 (66-79) naar 63 (58-67) de prognose wezenlijk verbetert (zie tabel 2).¹³ Een gunstig effect van ivabradine op de overlevingskans is niet aangetoond (zie tabel 3).

Conclusie. Bij patiënten met angina pectoris en een intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers vergroot ivabradine-monotherapie in onderzoek de inspanningsduur niet minder dan de calciumantagonist amlodipine. Een vergelijking met langwerkende nitraten is niet mogelijk. Voor de indicatie 'onvoldoende effectiviteit van een optimaal gedoseerde β -blokker' zijn er onvoldoende gegevens om de effectiviteit van de toevoeging van ivabradine te beoordelen ten opzichte van de effectiviteit van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een calciumantagonist of een langwerkend nitraat. De beschikbare gegevens wijzen op een zeer beperkte effectiviteit van ivabradine.

3b Ongunstige effecten

Van de patiënten die ivabradine gebruiken, meldt volgens de 1B-tekst 15% dat ze lichtverschijnselen (fosfenen) zien.¹ In het onderzoek van Tardif et al. ging het om 2% (tabel 5).^{8 9} De patiënten beschrijven deze als een voorbijgaande, verhoogde helderheid in een beperkt deel van het gezichtsveld.¹ De fosfenen zijn doorgaans geen reden om te stoppen met de behandeling. Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen in de categorie 'hartaandoeningen' zijn: bradycardie, 1e graads AV-blok en ventriculaire extrasystolen.

Bij calciumantagonisten en langwerkende nitraten doen zich vaak (1-10%) verschijnselen van perifere vaatverwijding voor, zoals blozen, duizeligheid, hartkloppingen, (orthostatische) hypotensie en perifeer oedeem. Binnen de calciumantagonisten komen perifeer oedeem en reflachtachycardie vooral voor bij gebruik van dihydropyridinen, en AV-blok, bradycardie en hypotensie vooral bij niet-dihydropyridinen.

Bij alle genoemde geneesmiddelen komt hoofdpijn vaak voor en zijn ernstige, allergische (huid)reacties zeldzaam.

Tabel 5. Percentages patiënten met bijwerkingen in placebogecontroleerd onderzoek met ivabradine^{8,9}

	<i>ivabradine</i> (n = 449)	<i>placebo</i> (n = 440)
≥ 1 bijwerking	29	21
≥ 1 behandeling-gerelateerde bijwerking	9	3
idem: bradycardie	4	1
idem: visuele stoornis	2	1
idem, leidend tot beëindiging van studiedeelname	1	0
≥ 1 ernstige bijwerking	3	2
≥ 1 ernstige, behandel-gerelateerde bijwerking	1	0
idem, leidend tot beëindiging van studiedeelname	0,2	0
overlijden	0,2†	0,5‡

*Dosering: 5 mg 2 dd gedurende 2 maanden en daarna 7,5 mg 2 dd gedurende 2 maanden.

†Suicide tijdens behandeling.

‡Overlijdens na de laatste inname van studiemedicatie.

Conclusie. De bijwerkingen van ivabradine zijn deels vergelijkbaar met die van de vergeleken behandelingen. Specifiek voor ivabradine zijn bradycardie en voorbijgaande visuele stoornissen.

3c1 Ervaring

Volgens de 1B-tekst zijn ongeveer 2900 patiënten met ivabradine behandeld in fase II-III onderzoeken.

Volgens opgave van de fabrikant zijn sinds de introductie van ivabradine in 2005 wereldwijd meer dan 172.000 patiënten behandeld. Daarmee wordt voldaan aan het criterium voor 'voldoende ervaring' (tabel 6).

Tabel 6. jaar van introductie van ivabradine en vergeleken behandelingen¹⁸

<i>ervaring</i>	<i>ivabradine</i>	<i>calcium-antagonisten</i>	<i>langwerkende nitraten</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 20.000 patiëntjaren			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 20.000 patiëntjaren	2005		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		<i>niet-dihydropyridinen</i> : 1963 verapamil 1973 diltiazem	1946 isosorbidedinitraat 1952 nitroglycerine 1981 isosorbidemononitraat
		<i>dihydropyridinen</i> : 1975 nifedipine 1987 felodipine 1990 amlodipine	

Conclusie. De ervaring met ivabradine is voldoende en die met calciumantagonisten en langwerkende nitraten is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties. De middelen zijn alle gecontra-indiceerd bij ernstige hypotensie. Sinus-bradycardie, instabiele angina pectoris en een acuut of 'vers' hartinfarct zijn contra-indicaties voor ivabradine¹ en calciumantagonisten. Ook hartfalen en ernstige leverinsufficiëntie zijn contra-indicaties voor ivabradine. Langwerkende nitraten hebben minder contra-indicaties; de belangrijkste zijn ernstige anemie en een verhoogde intracraniale druk.

Ouderen. Alle betreffende geneesmiddelen kunnen worden toegepast bij ouderen. Ook ivabradine is bij ouderen onderzocht, zij het bij een beperkt aantal.¹

Interacties. Klinisch relevante interacties met CYP3A4-remmers en -inductoren komen voor bij ivabradine en bij calciumantagonisten. Het gelijktijdig gebruik van ivabradine en QT-verlengende geneesmiddelen dient te worden vermeden. Langwerkende nitraten moeten niet worden gecombineerd met fosfodiësteraseremmers.

Conclusie. De toepasbaarheid van ivabradine is even groot als die van calciumantagonisten en, vanwege mogelijke interactie met CYP3A4-remmers en -inductoren, minder dan die van langwerkende nitraten.

3c3 Gebruiksgemak

De calciumantagonisten amlodipine, felodipine en nifedipine worden 1 dd gebruikt, en diltiazem en verapamil 2 dd (tabel 7). Het langwerkende nitraat isosorbidedinitraat wordt 1-2 dd gebruikt en isosorbidemononitraat met gereguleerde afgifte 1 dd. Het langwerkende nitraat nitroglycerine wordt als pleister gebruikt. De pleister kan voordelen hebben bij slikklachten, maar voor de meeste patiënten is dat niet relevant.

Tabel 7. Gebruiksgemak van ivabradine en vergeleken behandelingen

	<i>ivabradine</i>	<i>calciumantagonisten</i>	<i>langwerkende nitraten</i>
toedieningswijze	per os	per os	per os: isosorbidemono- of -dinitraat pleister: nitroglycerine
toedieningsfrequentie	2 dd	1-2 dd	per os: 1-2 dd

Conclusie. Het gebruiksgemak van ivabradine is gelijk aan dat van de vergeleken behandelingen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met stabiele angina pectoris en een intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers heeft ivabradine-monotherapie een therapeutische meerwaarde voor een beperkte subgroep van patiënten, die niet uitkomt met een calciumantagonist of een langwerkend nitraat.

Bij patiënten met stabiele angina pectoris en onvoldoende effectiviteit van β -blokkers heeft toevoeging van ivabradine (combinatietherapie) vanwege een tekort aan klinische onderzoeksgegevens en beperkte effectiviteit in placebogecontroleerd onderzoek een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een dihydropyridine-calciumantagonist of een langwerkend nitraat.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

- monotherapie bij patiënten die niet met een β -blokker behandeld kunnen worden:

“Als monotherapie heeft ivabradine (...) de voorkeur boven diltiazem vanwege zijn sterkere hartfrequentieverlagende effect. Daarnaast heeft diltiazem geen hartfrequentieverlagend effect bij patiënten met een hartfrequentie in rust van minder dan 75 slagen per minuut. Gezien het aangetoonde belang van de controle van de hartfrequentie is het daarnaast ook zeer waarschijnlijk dat ivabradine een gunstig effect heeft op de prognose. Een dergelijk effect is voor diltiazem niet aangetoond en ligt gezien het meer bescheiden effect op de hartfrequentie ook niet voor de hand.”

- in combinatie met een β -blokker bij patiënten met onvoldoende respons op een β -blokker alleen en met een hartfrequentie van 60 slagen per minuut of hoger:

“Ivabradine heeft hierbij een duidelijke meerwaarde boven de dihydropyridine calciumantagonisten en nitraten. Dit is gebaseerd op het effect op de inspanningstolerantie bij dalspiegels, hetgeen ontbreekt bij de dihydropyridine calciumantagonisten en nitraten. Verder wordt dit onderbouwd door het positieve effect op de hartfrequentie, hetgeen de dihydropyridine calciumantagonisten en nitraten niet hebben. Voorts is van belang het gunstige effect op de prognose, hetgeen evenmin is aangetoond voor de dihydropyridine calciumantagonisten en nitraten. Tenslotte is het veiligheidsprofiel van ivabradine sinds de marktintroductie positief gebleken en blijken initiële bedenkingen hierover op grond van de ruime opgedane ervaring inmiddels ongegrond.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de indicatie ‘symptomatische behandeling van chronische angina pectoris (...)’ is een effect op de hartfrequentie minder van belang dan het effect op symptomen zoals een verminderd inspanningsvermogen en aanvallen van pijn op de borst.

- intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers:

In de hierboven beschreven non-inferiority-studie was ivabradine niet minder effectief in het verbeteren van de inspanningsduur dan amlodipine.⁷ Daarnaast is er de hierboven vermelde studie met 75 patiënten en een behandelduur van 4 weken, waarin amlodipine eenzelfde symptomatisch effect had als diltiazem.¹⁷ Deze studies samen bieden een aanwijzing dat ivabradine niet minder effectief is dan diltiazem als symptomatische behandeling van angina pectoris. Het geclaimde gunstige effect van ivabradine op de prognose als gevolg van een verlaagde hartfrequentie wordt niet gesteund door de resultaten van de gepubliceerde wetenschappelijke onderzoeken.

- onvoldoende respons op β -blokker en hartfrequentie > 60 slagen per minuut:

Ivabradine is niet vergeleken met een dihydropyridine-calciumantagonist en niet met een langwerkend nitraat, die de standaardbehandeling vormen in de gepubliceerde richtlijnen van de betreffende beroepsgroepen nationaal en Europees.^{3,4} Het effect van ivabradine op de inspanningsduur en op de prognose op korte termijn (mediaan: 18 maanden) is onderzocht ten opzichte van placebo. De verschillen waren niet statistisch significant (zie tabel 3). Het effect van ivabradine is bij hogere spiegels waarschijnlijk groter dan bij de onderzochte dalspiegels, maar dat is niet aangetoond. De ervaring met ivabradine is 5 jaar, dus beduidend minder dan die met dihydropyridine-calciumantagonisten en dan die met langwerkende nitraten (zie tabel 6).

5. Literatuur

- 1 Ivabradine (Procoralan). Bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken. www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf.
- 2 www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/coronaire-hartziekten/
- 3 Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHG-Standaard Stabiele angina pectoris (Tweede herziening). M43. Huisarts Wet 2004;47:83-95.

http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M43_std.htm.

- 4 Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al; The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *Eur Heart J* 2006; doi: 10.1093 eurheartj/eh/002.
www.nvvc.nl/media/richtlijn/11/Stable%20Angina%20Pectoris%202006.pdf.
- 5 Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Nederlands Huisartsen Genootschap; 2006.
- 6 Farmacotherapeutisch rapport ivabradine (Procoralan). Diemen: Commissie Farmaceutische Hulp; 2006.
- 7 Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393-405.
- 8 Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
- 9 European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion for Procoralan. Londen: EMA; 2009.
- 10 Fox K, Ford I, Steg PhG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.
- 11 Dunselman PH, Kempen LH van, Bouwens LH, et al. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am J Cardiol* 1998;81:128-32.
- 12 Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris. London: European Medicines Agency; 2006.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003316.pdf.
- 13 Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
- 14 Chugh SK, Dighal K, Hutchinson T, et al. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and tolerability of once-daily modified-release diltiazem capsules with once-daily amlodipine tablets in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:356-64.
- 15 Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002;13:427-36.
- 16 Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J* 2010;86:212-7.

- 17 Fox K, Ferrari R, Tendera M, et al.; BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study. Am Heart J 2006;152:860-6.
- 18 CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 april 2011.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5G van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **ivabradine (Procoralan®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 22 november 2011 en 18 april 2011

22 november 2010

Agendapunt 8

8B. Ivabradine (Procoralan®; 1B; Chronische angina pectori) CFH 76/2067

Inleiding

De beoordeling van ivabradine is aangehouden omdat de Commissie wilde weten of in de literatuur ook studies beschikbaar zijn met β -blokkers waaraan een calciumantagonist is toegevoegd en of er met deze studies een zinvolle indirecte vergelijking mogelijk is. Met name de meta-analyse van Klein et al. werd genoemd. Er is, behalve een artikel van Dunselman et al., geen bruikbaar artikel naar boven gekomen uit het dossier, de literatuurzoekacties en de discussie.

Discussie

De Commissie kan zich vinden in het resultaat van de literatuurstudie die door het secretariaat is uitgevoerd.

Besluit

De eindconclusie blijft ongewijzigd en luidt dat bij patiënten met stabiele angina pectoris en intolerantie of contra-indicatie voor β -blokkers ivabradine op basis van 1 non-inferiority-studie een gelijke therapeutische waarde heeft als calciumantagonist amlodipine en omdat er geen vergelijkende onderzoeksgegevens zijn, een minder waarde ten opzichte van langwerkende nitraten. Bij patiënten met een stabiele angina pectoris en onvoldoende effectiviteit van β -blokkers heeft toevoeging van ivabradine vanwege een tekort aan klinische onderzoeksgegevens en gebleken beperkte effectiviteit een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een dihydropyridine-calciumantagonist of een langwerkend nitraat.

18 April 2011

Agendapunt 12

Ivabradine (Procoralan®; 1B; Chronische angina pectori) CFH 169/10

Inleiding

Het betreft de derde bespreking van ivabradine voor stabiele angina pectoris. Er is een uitgebreide reactie gekomen van de fabrikant en zij handhaaft de claim van therapeutische meerwaarde. Het concept-CFH-oordeel blijft tevens gehandhaafd op therapeutische minderwaarde, vooral omdat ivabradine niet onderzocht is bij de geoptimaliseerde dosering bètablokker, hetgeen een indirecte vergelijking met de gebruikelijke behandeling belemmert.

Discussie

De Commissie stelt een aantal tekstuele aanpassingen van het FT-rapport voor. In de paragraaf gunstige effecten zal de vraag over de klinische relevantie van de effecten van atenolol 50 mg/dag geschrapt worden indien deze niet voldoende beargumenteerd beantwoord kan worden door de Commissie. In de paragraaf CFH-advies zal worden verduidelijkt dat de beperking van calciumantagonist naar dihydropyridine-calciumantagonist alleen geldt bij combinatietherapie van bètablokker en calciumantagonist (bij onvoldoende effectiviteit van de bètablokker) en niet bij calciumantagonist-monotherapie (bij intolerantie of contra-indicatie voor bètablokkers).

Besluit

De Commissie besluit dat bij patiënten met stabiele angina pectoris en een intolerantie of contra-indicatie voor bètablokkers, ivabradine-monotherapie een gelijke

therapeutische waarde heeft als de calciumantagonist amlodipine en, omdat er geen vergelijkende gegevens zijn, een minderwaarde ten opzichte van langwerkende nitraten. Bij patiënten met stabiele angina pectoris en onvoldoende effectiviteit van bètablokkers heeft toevoeging van ivabradine (combinatietherapie) vanwege een tekort aan klinische onderzoeksgegevens en beperkte effectiviteit in placebogecontroleerd onderzoek een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling die bestaat uit toevoeging van een dihydropyridine-calciumantagonist of een langwerkend nitraat.