

**NEBIVOLOL**  
**Insuficiencia cardiaca crónica estable en pacientes ancianos**  
(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)  
**Fecha 14/04/2009**

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Nebivolol

**Indicación clínica solicitada:** Insuficiencia cardiaca crónica estable de leve a moderada asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 años o más.

**Autores / Revisores:** Patricia Araque Arroyo/Meritxell Salazar Bravo

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No hay

**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN**

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dra. Silvia López Fernández

**Servicio:** Cardiología

**Justificación de la solicitud:** Inclusión en el formulario.

**Fecha recepción de la solicitud:** 22/12/2008

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO**

**Nombre genérico:** Nebivolol

**Nombre comercial:** Lobivon®

**Laboratorio:** Menarini.

**Grupo terapéutico:** CO7AB Beta-bloqueantes adrenérgicos cardioselectivos, solos.

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** Receta médica.

**Vía de registro:** Reconocimiento mutuo

**Tabla 1. Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Nebivolol comprimidos 5 mg	28 comp	6734674	0,368 Euros

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

**4.1 Mecanismo de acción.**

Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o *d*-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o *l*-nebivolol).

Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (*d*-enantiómero)
- Tiene una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardiaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.

La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta1, no está completamente establecida.

En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.

## **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

### **Hipertensión.**

Tratamiento de la hipertensión esencial.

### **Insuficiencia cardiaca crónica.**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años.

FDA: No aprobado.

## **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

(Los comprimidos pueden dividirse en 4 partes iguales (ranurados))

Ajuste de la dosis inicial a intervalos semanales o bisemanales:

- 1,25 mg / 24h
- 2,5 mg /24h
- 5 mg /24 h
- 10 mg /24h

La dosis máxima recomendada es de 10 mg de nebivolol una vez al día.

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada.

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa.

En pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado.

## **4.4 Farmacocinética.**

- La absorción de nebivolol no se afecta por la comida.
- Se metaboliza ampliamente, en parte mediante hidroxilación aromática supeditado al polimorfismo genético que depende de CYP2D6.
- La biodisponibilidad oral de nebivolol como promedio es del 12% en metabolizadores rápidos y virtualmente del 100% en metabolizadores lentos.
- En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol son de una media de 10 horas. En metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas.
- En plasma está unido a albúmina en un 98%.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Nombre	Nebivolol	Bisoprolol	Carvedilol
Indicaciones	IC H. arterial	IC Angor H. arterial	IC Angor H. arterial
Cardioselectivo	SI	SI	NO
Estabilizador de membrana	NO	??	SI
Vida media	8-27 horas	10-12 horas	6-10 horas
<b>Ensayos clínicos con resultados en mortalidad en IC</b>			
Nombre del ensayo	<b>SENIORS</b>	<b>CIBIS-II</b>	<b>COPERNICUS</b>
Dosis objetivo	10 mg/24 h	10 mg/24h	25 mg/12h

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de un estudio de morbimortalidad con nebivolol.

**SENIORS** (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) <sup>(2)</sup>

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

##### A) Estudio de morbimortalidad:

#### **SENIORS. Flather et al. European Heart Journal 2005;26:3**

- 2128 pacientes mayores de 70 años ( mediana de edad 75,2 años)

- Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.

##### -Tratamiento

Nebivolol dosis inicial de 1.25 mg/día hasta 10 mg/día (máximo) + tratamiento estándar  
Placebo + tratamiento estándar

**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 70 años con IC y/o FE <35% 6 meses previos y/o hospitalización documentada 12 meses previos con diagnóstico al alta de IC

**Duración:** 21 meses

**Análisis** por intención de tratar

#### **Resultados eficacia**

Variable	Nebivolol (N= 1967)	Placebo (N= 1061)	P RR	NNT
<b>Resultado principal</b> -Mortalidad por todas las causas u hospitalización por eventos cardiovasculares (%), N	31.1% (332)	35.3% (375)	P=0,039 RR: 0.86	24
<b>Resultados secundarios</b>				
- <b>mortalidad por todas las causas</b> %, N	<b>15.8%</b> (169)	<b>18.1%</b> (192)	<b>P= 0,21 (RR:0,88)</b>	
- mortalidad cardiovascular	6.9% (123)	8.2% (145)	NS	
- hospitalización por causa cardiovascular	24.0% (256)	26.0% (276)	NS	
- mortalidad cardiovascular o hospitalización cardiovascular	28.6% (305)	33.0% (350)	0,027	
- hospitalización por todas las causas	33.6% (359)	34.3% (364)	NS	
- Mortalidad u hospitalización por todas las causas	38.2% (408)	41.8% (443)	0,082	

El estudio SENIORS es diferente de los otros ensayos en cuanto que incluyó pacientes ancianos ( $\geq 70$  años) con antecedentes de insuficiencia cardiaca independientemente de la fracción de eyección. El objetivo principal del estudio (mortalidad global y hospitalización por causa cardiovascular) fue alcanzado y se redujo de forma significativa en un 14% con nebivolol vs placebo. La mortalidad al cabo de 21 meses de seguimiento fue menor en el grupo de nebivolol (15.8%) que en el de placebo (18.1%), pero no alcanzó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,21$ ), a diferencia de los resultados obtenidos con el resto de estudios (RR próximos a 0,66 vs 0,88 en SENIORS).

Estos datos crearon cierto escepticismo en la comunidad científica, y un análisis posterior de subgrupos no planificado en el diseño original del estudio y de características similares a los pacientes del resto de estudios, es decir, FEIV < 35% y edad inferior a la mediana (75.2 años), encontró una reducción de la mortalidad global con nebivolol del 38% (RR= 0,62).

**B)** Otros estudios han evaluado los efectos del nebivolol en la función del VI estableciendo una mejoría significativa en la **fracción de eyección y la masa del VI** <sup>(3-7)</sup>

En el estudio ENECA nebivolol vs. Placebo, mejora significativamente la función cardiaca. La fracción de eyección del VI mejoró significativamente (p=0,027) en el grupo de nebivolol en comparación con el grupo control.

En el subestudio ecocardiográfico del SENIORS la FE mejora de forma significativa con el tratamiento en los pacientes con FE ≤ 35, pero no hay diferencias respecto placebo en el grupo con FE>35.

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

Este estudio no compara el nuevo fármaco con otros betabloqueantes recomendados por guías de práctica clínica americanas y europeas como pudieran ser Bisoprolol, metoprolol o Carvedilol.

La eficacia y seguridad clínicas de los betabloqueantes en la **insuficiencia cardíaca crónica** con disfunción ventricular sistólica se ha evaluado en 4 estudios que analizan la morbimortalidad a largo plazo. Los resultados obtenidos con nebivolol no son significativos en la variable compuesta (mortalidad + hospitalización por eventos cardiovasculares), a diferencia de lo que ocurre con otros beta-bloqueantes.

Cabe señalar que el RR=0,62 obtenido en el análisis posterior de subgrupos es un intento de buscar resultados semejantes al resto de beta-bloqueantes. Este resultado se obtiene en un análisis no pre-especificado por lo que no puede proporcionar respuestas definitivas.

Table 1 Comparison of outcomes in CIBIS 2, MERIT-HF, COPERNICUS, and SENIORS

	Mean follow-up (years)	Placebo-group approximate annualized mortality rate (%)	Death (any cause)		Death or CV* hospitalization		CV death or CV hospitalization		CV death		Hospitalization (any cause)		CV hospitalization		CHF hospitalization	
			P	BB	P	BB	P	BB	P	BB	P	BB	P	BB	P	BB
CIBIS 2 (1320 placebo, 1327 bisoprolol)	1.3	13.2	228	156	–	–	463	388	161	119	513	440	314	282	232	159
			0.66				0.79		0.71		0.80		–		0.64	
			(0.54, 0.81)				(0.69, 0.90)		(0.56, 0.90)		(0.71, 0.91)				(0.53, 0.79)	
			<0.0001				0.0004		0.0049		0.0006				0.0001	
MERIT-HF (2001 placebo, 1990 metoprolol CR/XL)	1.0	11.0	217	145	612	473	604	460	203	128	668	581	494	394	294	200
			0.66		0.76		0.74		0.62		0.85		0.78		0.67	
			(0.53, 0.81)		(0.67, 0.86)		(0.66, 0.84)		(0.50, 0.78)		(0.76, 0.95)		(0.68, 0.89)		(0.56, 0.80)	
			<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.00003		0.004		<0.001		<0.001	
COPERNICUS (1133 placebo, 1156 carvedilol)	0.87	19.7	190	130	395	314	–	–	–	–	432	372	314	246	268	198
			0.65		0.73						0.77		0.71		0.67	
			(0.52, 0.81)		(0.63, 0.84)						0.003		0.0003		0.0001	
			0.0014		0.00002											
SENIORS (1061 placebo, 1067 nebivolol)	1.75	10.4	192	169	375	332	350	305	145	123	364	359	276	256	144	145
			0.88		0.86		0.84		0.84		0.96		0.91		0.99	
			(0.71, 1.08)		(0.74, 0.99)		(0.72, 0.98)		(0.66, 1.07)		(0.82, 1.10)		(0.76, 1.06)		(0.79, 1.25)	
			0.21		0.039		0.027		0.17		0.47		0.20		0.95	

\*Primary end-point in SENIORS.

P, placebo; BB, beta-blocker; CV, cardiovascular. For events, each cell shows (where published), number of events, odds ratio, hazard ratio, or relative risk (with 95% confidence intervals) and P-value (odds ratios for COPERNICUS calculated from numbers of events).

**Tabla 3 Características comparativas de los distintos EC con  $\beta$  bloqueantes en insuficiencia cardiaca**

	<b>Nebivolol</b>	<b>Bisoprolol</b>	<b>Metoprolol</b>	<b>Carvedilol</b>
Indicaciones Cardioselectividad	IC/HTA Sí	IC/Angor/HTA Sí	Angor/HTA/IAM/arritmias Sí	IC/Angor/HTA No
<b>EC</b>	<b>SENIOR (2005)</b>	<b>CIBIS-II (1999)</b>	<b>MERIT-HF (1999)</b>	<b>COPERNICUS (2002)</b>
Dosis objetivo	10 mg/24 h	10 mg/24h	200 mg/24h	25 mg/12h
<b>Criterios de inclusión</b>	<p>≥70 años y al menos una de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ingreso hospitalario con diagnóstico al alta ICC en los 12 m previos</li> <li>-FE≤35% 6 m previos</li> </ul>	<p>-18-80 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-NYHA III o IV</li> <li>-FE≤35% en las 6m previas a la randomización</li> </ul>	<p>-40-80 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-NYHA II-IV</li> <li>-FE ≤40 en los 3 m previos a randomización</li> </ul>	ICC grave (etiología isquémica o no isquémica) y FE ≤ 25% La edad no figura entre criterios de inclusión y exclusión
<b>Características basales</b>	<p>≥70 años (<b>1067 pacientes, 100%</b>)</p> <p>FE≤35% 64.3%</p> <p>FE&gt;35% 35.7%</p>	<p>≥71 años <b>264/1070 (20%)</b></p>	<p>≥70 años <b>628/1190 (32%)</b></p>	
<b>Observaciones de resultados respecto FE</b>	No modificación de respuesta respecto a FE≤35% o FE>35%			Mejor respuesta con FE ≥20
<b>Edad</b>	Mejor respuesta en <75.2 años			Mejor respuesta en el grupo <65 años
<b>≥70 años RR</b>	0.88 (0.71-1.08), 0,62 ***	≈0.68 (0.48-0.98)*	≈0.73 (0.53-0.97)**	
<b>RRR</b>	12.71%	32%*	34%**	

\* ≥71 años; \*\* ≥75 años, \*\*\* RR obtenido en el análisis posterior de subgrupos

**COPERNICUS** (the -Carvedilol Heart Failure Study, the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival). Se analizó el efecto de carvedilol vs placebo en 2289 pacientes con IC grave y FEVI < 25% y se encontró una reducción de la mortalidad (16.8% vs.11.2%; RR:0.67; RRR:32.9%; NNT:19) y una menor necesidad de hospitalización por IC <sup>(8,9)</sup>.

**MERIT-HF** (the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure). Se comparó el efecto de metoprolol frente a placebo en 3991 pacientes con IC y FEVI < 40%. La mortalidad en un seguimiento de 1 año fue menor en el grupo metoprolol (7.3%) que en el grupo placebo (10.8%) (RR:0.67; RRR=32.8%; NNT=27), y además se observó una reducción de la muerte súbita y la necesidad de hospitalización por IC <sup>(10, 11)</sup>.

**CIBIS-II** (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II). Se estudiaron 2647 pacientes con IC grave y FEVI < 35% y se encontró una mortalidad a los 1.3 años de seguimiento del 11.8% en el grupo de bisoprolol y del 17.3% en el grupo placebo (RR:0.68; RRR:31.9%; NNT:19). También se observó una reducción de la muerte súbita y el número de hospitalizaciones (33% y 39%, respectivamente) <sup>(12)</sup>.

En general, los betabloqueantes carvedilol, bisoprolol y metoprolol succinato CR/XL han demostrado que el tratamiento durante unos pocos años se asocia con una reducción del 35% en la mortalidad.

Aunque las guías europeas de la ESC recomiendan los cuatro betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca, las **guías americanas** consideran que no hay suficientes evidencias para aprobar nebivolol en la insuficiencia cardíaca <sup>(13)</sup>.

Aunque los datos y experiencia acumulada con carvedilol, bisoprolol y metoprolol son fuertes en comparación con nebivolol, todo parece indicar que se trata de un fármaco parecido y beneficioso en la IC.

Un estudio presentado en la reunión de la AHA comparó nebivolol y carvedilol en pacientes hipertensos y con insuficiencia cardíaca y concluyó que los dos medicamentos eran equivalentes. El estudio incluyó 160 pacientes hipertensos con IC NYHA II o III y FEVI ≤ 40% que fueron asignados de manera aleatorizada a carvedilol o nebivolol, y la evaluación clínica por ecocardiografía y el test de caminar 6 minutos en el momento de ser incluidos y después de 24 meses de tratamiento. Se trata de un estudio de eficacia clínica, no de efectividad o mortalidad, y los efectos fueron similares en ambos grupos. La FEVI fue de 33% y 37% para carvedilol, y del 34% y 38% para nebivolol, es decir, un incremento del 4% en ambos casos. Estos datos parecen indicar que ambos medicamentos son similares si bien el tamaño reducido del estudio no permite extraer conclusiones definitivas de equivalencia clínica <sup>(14)</sup>.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No disponible.

### 5.4. Evaluación de fuentes secundarias

#### **5.4.1. Guías de práctica clínica:**

- **Las Guías de práctica clínica Europeas** consideran al nebivolol dentro de los beta bloqueantes recomendados en la IC leve a moderada.

- **Las guías de práctica clínica americanas** no incluyen este medicamento.

#### **5.4.2. Evaluaciones previas por organismos independientes:**

- **La revista *prescrire*** indica que el nebivolol no aporta ventajas sobre carvedilol, bisoprolol y metoprolol y considera que nebivolol no reduce la mortalidad global clasificándolo como un *me too*.

- **Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Vall d'Hebron (13/09/2007).** NO Inclusión en la guía farmacoterapéutica del Hospital. Actualmente, a pesar del ensayo clínico publicado en pacientes >70 años, este fármaco no aporta ventajas sobre otros beta-bloqueantes incluidos en la GFT como carvedilol y bisoprolol.

- **Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Hospital Universitario Virgen del Rocío (06/02/2008).** NO Inclusión en la guía porque no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad sobre otros beta bloqueantes incluidos en la GFT como carvedilol, bisoprolol y metoprolol.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

- Sistema Nervioso: Frecuente (1-10%):cefalea, parestesia. Poco frecuentes (0,1-1%): pesadillas, trastornos de la visión.
- Cardíacas y vasculares: poco frecuentes:(0,1-1%): bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción av/bloqueo av, hipotension, aumento de claudicación intermitente, frialdad en las extremidades, E de raynaud.
- Respiratorias: Frecuentes: disnea. Poco frecuentes (0,1-1%): espasmo bronquial.
- Gastrointestinales: frecuentes estreñimiento, nauseas, diarrea. Poco frecuentes: dispepsia, flatulencia, vómitos.
- Poco frecuente: prurito, eritema, impotencia sexual, depresión.
- Frecuentes (1-10%):astenia, edema.
- Otros efectos observados con los antagonistas beta-adrenérgicos son: sequedad de ojos, visión alterada, toxicidad oculo-mucocutánea, alucinaciones, psicosis, confusión.

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación que requieran tratamiento inotrópico i.v.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos/minuto antes de comenzar la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

### Precauciones

-Asma u otras enfermedades broncoespásticas, depresión, diabetes, enfermedades vasculares periféricas, insuficiencia renal y hepática, insuficiencia cardiaca en situación clínica inestable.

### Interacciones farmacológicas

- Es importante no olvidar el amplio capítulo de las **interacciones farmacológicas** de los betabloqueantes en general, tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico.

**Categoría embarazo:** No se recomienda

**Lactancia materna:** No evaluado

## 6.2. Seguridad.

### 6.2.1. Resultados de seguridad del ensayo pivotal.

#### SENIOR (2005)

Tabla 4. Número total de pacientes con acontecimientos adversos (primeras 15 categorías de acontecimientos adversos según la incidencia)

	Nebivolol (n = 1.067)	Placebo (n = 1.061)	Total (n = 2.128)
Insuficiencia cardíaca, agravamiento	256 (24,0%)	265 (25,0%)	521 (24,5%)
Mareo (excluyendo el vértigo)	166 (15,6%)	142 (13,4%)	308 (14,5%)
Hipotensión	82 (7,7%)	76 (7,2%)	158 (7,4%)
Fibrilación auricular	78 (7,3%)	74 (7,0%)	152 (7,1%)
Disnea	70 (6,6%)	79 (7,4%)	149 (7,0%)
Bradicardia	118 (11,1%)	28 (2,6%)	146 (6,9%)
Disnea, exacerbación	66 (6,2%)	72 (6,8%)	138 (6,5%)
Fatiga	72 (6,7%)	62 (5,8%)	134 (6,3%)
Angina de pecho	52 (4,9%)	72 (6,8%)	124 (5,8%)
Hipertensión	55 (5,2%)	62 (5,8%)	117 (5,5%)
Cefalea	62 (5,8%)	52 (4,9%)	114 (5,4%)
Edema de extremidades inferiores	55 (5,2%)	24 (2,3%)	79 (3,7%)
Nasofaringitis	43 (4,0%)	34 (3,2%)	77 (3,6%)
Angina inestable	31 (2,9%)	45 (4,2%)	76 (3,6%)
Anemia	37 (3,5%)	38 (3,6%)	75 (3,5%)

Nebivolol es bien tolerado en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos más frecuentes en el ensayo SENIORS son bradicardia que se produce en un 11,1 % en el grupo de tratamiento vs 2,6% en el grupo de placebo. También se produce una mayor incidencia de mareo e hipotensión.

Adicionalmente la calidad de vida medida mediante el Inventory of Subjective Health no empeora, siendo los efectos más comunes la cefalea, fatiga, e hipotensión. La bradicardia también se produce con nebivolol si bien es dosis dependiente y comparado con otros betabloqueantes produce menos alteración de la frecuencia cardíaca. No se han descrito modificaciones del perfil lipídico en sangre y parece ser que no afecta los niveles de glucosa o la sensibilidad periférica a la insulina.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

### 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco



## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / año

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	A/ Nebivolol 5 mg	B/ Carvedilol 25 mg	C/ Bisoprolol 10 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	0,368€	0,104 €	0,123 €
Dosis mantenimiento/día	10 mg/24h	25 mg/12h	10 mg/24h
Coste año	268,64 €	75,92 €	44,86 €
Coste incremental año		<b>A) 192,72 €</b>	<b>B) 223,75€</b>

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede.

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No disponible.

### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No consta en el GINF.

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

#### Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales EN DISTRITO METROPOLITANO (año 2008)

Medicación	PVP envase (€uros)	Dosis/día (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD (€uros)
Nebivolol 5 mg	16,11	10 mg	<b>1,15 €</b>	
Carvedilol 25 mg	10,31	50 mg	<b>0,74 €</b>	
Bisoprolol 10 mg	5,98	10 mg	<b>0,18 €</b>	0,41 <sup>a</sup> /0,97 <sup>b</sup>

#### IMPACTO ECONÓMICO DE SUSTITUIR Nebivolol por Carvedilol

Total de DDD Carvedilol 25 mg durante 1 año: 118.312

Diferencia de coste por DDD: 0,41 €uros

Impacto económico en 1 año de la sustitución total:  $0,41 \times 118.312 = 48.507,92 \text{ €}$

Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%:  $0,05 \times 48.507,92 = 2.425,39 \text{ €}$

#### IMPACTO ECONÓMICO DE SUSTITUIR Nebivolol por bisoprolol

Total de DDD Bisoprolol 10 mg durante 1 año: 44.846

Diferencia de coste por DDD: 0,97 €uros

Impacto económico en 1 año de la sustitución total:  $0,97 \times 44.846 = 43.500,62 \text{ €}$

Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%:  $0,05 \times 43.500,62 = 2.135,03 \text{ €}$

<sup>a</sup>Nebivolol vs Carvedilol; <sup>b</sup>Nebivolol vs Bisoprolol

**Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales EN DISTRITO GRANADA (año 2008)**

Medicación	PVP envase (€uros)	Dosis/día (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD (€uros)
Nebivolol 5 mg	16,11	10 mg	<b>1,15 €</b>	
Carvedilol 25 mg	10,31	50 mg	<b>0,74 €</b>	
Bisoprolol 10 mg	5,98	10 mg	<b>0,18 €</b>	0,41 <sup>a</sup> /0,97 <sup>b</sup>
<b>IMPACTO ECONÓMICO DE SUSTITUIR Nebivolol por Carvedilol</b>				
Total de DDD Carvedilol 25 mg durante 1 año: 154.047				
Diferencia de coste por DDD: 0,41 €uros				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: 154.047*0,41= <b>63.159,27 €</b>				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: 3.157,96 €				
<b>IMPACTO ECONÓMICO DE SUSTITUIR Nebivolol por bisoprolol</b>				
Total de DDD Bisoprolol 10 mg durante 1 año: 59.682,16				
Diferencia de coste por DDD: 0,97 €uros				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: 0,97* 59.682,16= <b>57.891,7 €</b>				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: 0,05 *57.891,7 = 2.894,58 €				

<sup>a</sup>Nebivolol vs Carvedilol; <sup>b</sup>Nebivolol vs Bisoprolol

**8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

**8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

- El nebivolol es un beta-bloqueante selectivo de los receptores beta 1 que ha mostrado cierta eficacia en el estudio SENIORS (pacientes  $\geq 70$  años con IC y/o fracción de eyección  $< 35\%$  los 6 meses previos y/o hospitalización documentada 12 meses previos con un diagnóstico a lata de IC, comparada con placebo) en cuanto a la variable compuesta por mortalidad por todas las causas u hospitalización por eventos cardiovasculares.
- La población de partida del SENIOR es muy diferente a la del resto de los ensayos. Se diferencian en edad, en el SENIOR, 100%  $\geq 70$  años, 50%  $>75$  años, aunque también tiene otras características como que 1/3 de los pacientes tienen una FE  $> 35\%$  y un 35% son mujeres. Esto hace que la comparación de las variables pueda estar sesgada.
- El RR de muertes por cualquier causa del subgrupo  $\geq 71$  años con bisoprolol (CIBIS II) y el RR en el subgrupo  $\geq 70$  con metoprolol (MERIT-HF) es parecido, incluso mejor al RR observado con Nebivolo en el ensayo SENIOR. El análisis posterior de subgrupos proporciona resultados similares pero de metodología dudosa.
- En el subestudio ecocardiográfico del SENIOR, se observa que la FE mejora de forma significativa con el tratamiento en los pacientes con FE  $\leq 35$ , pero no hay diferencias respecto placebo en el grupo con FE $>35$ .
- Obviamente, la comparación head to head, entre las personas de mayor edad, sería lo más interesante, aunque estos datos no están disponibles. Sin esta comparación no podemos concluir que los efectos vistos en el SENIOR sean únicos para nebivolol.
- Aunque las guías europeas de la ESC recomiendan los cuatro betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca, las guías americanas consideran que no hay suficientes evidencias para aprobar nebivolol en la insuficiencia cardíaca.
- El perfil de seguridad es similar al resto del grupo y el coste es superior.  
La sustitución de carvedilol 25 mg y bisoprolol 10 mg por nebivolol 5 mg supondría un costo anual en Primaria de 48.507-63.159€ y 43.500-57.891€, respectivamente, según se trate del Distrito Metropolitano y Distrito Granada.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Nebivolol
2. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-225.
3. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effects of nebivolol versus carvedilol in hypertensive patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:II-551. Abstract 2499.
4. Fountoulaki K, Dimopoulos V, Giannakoulis J, Zintzaras E, Triposkiadis F. Left ventricular mass and mechanics in mild-to-moderate hypertension: effect of nebivolol versus telmisartan. *Am J Hypertens* 2005;18:171-7.
5. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C, et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebocontrolled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996;2:15-23.
6. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631-9.
7. Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A, Ronaszèki A, Karpati P, Mordenti G, Capriati A, Poole-Wilson PA, Tavazzi L; SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(5):562-8.
8. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al; US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation*. 1996;94:2800-2806.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-2007.
11. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al; MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283:1295-1302.
12. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
13. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140. Abstract
14. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A, De Castro S. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(4):259-63.