

## **Informe Final de Ensayo Clínico**

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, fase III, paralelo para evaluar la eficacia y seguridad de ivabradina versus digoxina en el control crónico de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular permanente en tratamiento con betabloqueantes o calcioantagonistas.

### **Producto en Investigación:**

**Ivabradina 5mg comprimidos. Ivabradina 7,5mg comprimidos.**

**Digoxina 0,25mg comprimidos. Digoxina 0,05mg/cc en solución oral**

Indicación estudiada	Pacientes con Fibrilación Auricular (FA) permanente
Código del ensayo	BRAKE-AF
Nº EudraCT	2018-001936-23
Fase	III
Promotor e Investigador Coordinador	Dr. Adolfo Fontenla Cerezuela Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología Hospital Universitario 12 de Octubre Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid
Versión protocolo	V4.0 de 29 de octubre de 2020
Tipo de documento	Informe Final
Nº Informe y fecha	Versión 1. 29 de junio 2023

## 1. RESUMEN

Título completo	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, fase III, paralelo, para evaluar la eficacia y seguridad de Ivabradina versus Digoxina en el control crónico de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular permanente en tratamiento con betabloqueantes o calcioantagonistas. (IvaBRAdine block of funny current for heart rate control in permanEnt Atrial Fibrillation). BRAKE-AF Study.
Título abreviado	Ensayo clínico fase III para evaluar la eficacia y seguridad de Ivabradina versus Digoxina en el control de la frecuencia cardíaca en fibrilación auricular permanente.
Nº EudraCT	2018-001936-23
Código de protocolo	BRAKE-AF
Promotor	Dr. Adolfo Fontenla Cerezuela Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología Centro de Actividades Ambulatorias, Bloque B, 4ª planta Hospital Universitario 12 de Octubre Av. de Córdoba, s/n 28041 Madrid Tel: + 91 390 80 70 Correo electrónico: <a href="mailto:adolforamon.fontela@salud.madrid.org">adolforamon.fontela@salud.madrid.org</a>
Fármacos en investigación, dosis, forma farmacéutica, vía de administración, etc.	<p><b>Fármaco experimental: Ivabradina</b> Dosis: según la pauta establecida en su ficha técnica la dosis inicial será de 5 mg/12 horas el primer mes de tratamiento, a continuación se incrementará a 7,5 mg/12 horas, en el caso de buena tolerancia y si no hay efectos adversos. En pacientes de 75 o más años aleatorizados a ivabradina, se administrará una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces al día, es decir, medio comprimido de 5 mg de ivabradina/12 horas) con la posibilidad de subir la dosis a 5 mg, dos veces al día en la Visita 3 (que se realiza en la primera semana) en función de la tolerancia a la dosis inicial de 2,5 mg/12 horas y en ausencia de bradicardia (FC &lt; 60 lpm) en el ECG de 12 derivaciones realizado en reposo. Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos con película. Vía de administración: oral. Grupo Farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros preparados para el corazón. Código ATC: C01EB17.</p> <p><b>Fármaco control: Digoxina</b> Dosis: las recomendadas en su ficha técnica ajustada de forma individualizada. Forma Farmacéutica: comprimidos o solución oral (para ajustar a dosis menores a las que los comprimidos permiten). Vía de administración: oral Grupo Farmacoterapéutico: Digoxina Código ATC: C01A005 Las dosis se establecerán de forma individualizada de acuerdo a la edad, peso corporal y función renal, con el objetivo de obtener unos niveles de Digoxina en sangre de 0,8-2 ng/ml (rango terapéutico). La dosis inicial de los pacientes en el ensayo, aleatorizados a Digoxina, se pautará en función de si existen alguno de estos tres factores: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 Kg, aclaramiento de creatinina &lt; 60 ml/min como se detalla a continuación:</p>

	Nº de Factores	Dosis por vía oral
	Sin ningún factor	0,25 mg/24 horas
	Con un factor	0,15 mg/24 horas
	Con dos o tres factores	0,10 mg/24 horas
	<p>Los comprimidos de Digoxina, a pesar de tener una ranura, no pueden dividirse en dos mitades exactas que garanticen la misma concentración, por lo que para dosis distintas a 0,25 mg (o sus múltiplos) se empleará la formulación en solución oral "Lanacordin pediátrico 0,05 mg/ml solución oral".</p> <p>Los ajustes de dosis de Digoxina durante el periodo de estudio se realizarán en base a los niveles de digoxinemia, de acuerdo a la práctica clínica habitual. En la sección 6.1 de este protocolo se indican las pautas posológicas para ajustar las dosis de Digoxina dependiendo de los niveles de Digoxina y del estado del paciente.</p> <p>La duración del tratamiento será de 3 meses.</p>	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, nacional, abierto, controlado en fase III, de eficacia y seguridad de Ivabradina vs Digoxina en el control crónico de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular permanente en tratamiento con betabloqueantes o calcioantagonistas.	
Población del estudio	Pacientes con FA permanente que presenten síntomas debidos a un mal control de la FC en reposo y/o ejercicio (FA con respuesta ventricular rápida), a pesar de estar en tratamiento con betabloqueantes o calcioantagonistas a las dosis máxima recomendadas o toleradas, y en quienes se han descartado causas secundarias y corregibles que expliquen el mal control de la FC.	
Calendario	Aprobación de la AEMPS: 21/09/2018 Aprobación del Comité Ético: 11/09/2018 Periodo de Reclutamiento: cercano a 4 años Primer paciente reclutado: 19/10/2018 Último paciente reclutado: 19/11/2021 Análisis estadístico intermedio: 21/04/2022 Cierre del reclutamiento: 22/04/2022 Fecha de fin: 30/06/2022	
Fecha inicio	El primer centro realiza la visita de inicio el 17/10/2018 y se recluta el primer paciente el 19/10/2018	
Fecha fin	El reclutamiento se cierra el 22/04/2022 tras la realización del análisis estadístico intermedio al haber alcanzado el 30% del tamaño muestral. Debido a la finalización en junio de 2022 de la financiación FIS al proyecto PI17/01272 se cierra definitivamente el periodo de reclutamiento, habiendo completado la participación de todos los pacientes incluidos en el ensayo. El análisis estadístico final y el cierre de los centros participantes se realizan en el mes de junio de 2022.	

## 2. JUSTIFICACIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la población general, su incidencia aumenta exponencialmente con la edad y debido a ello su prevalencia está en aumento en los países desarrollados como consecuencia del envejecimiento de la población. Esta arritmia se asocia a un aumento del riesgo de embolias, de hospitalizaciones y de mortalidad; así como a un deterioro en la calidad de vida. Dentro de las estrategias disponibles para tratar los síntomas, el control de la frecuencia cardíaca (FC) es esencial, siendo la única posible en los pacientes con FA permanente.

Para el control de FC en FA se emplean fármacos que actúan a nivel del potencial de acción del nodo aurículo-ventricular (NAV), responsable del regular la conducción de los impulsos desde la aurícula hasta los ventrículos. Dicho potencial de acción tiene ciertas peculiaridades con respecto al generado en otros tejidos cardíacos y es generado por diversas corrientes que pueden constituir diferentes dianas terapéuticas.

Actualmente son escasos los grupos de fármacos disponibles en la práctica clínica habitual para el control de la FC (betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y digoxina). Los tres grupos basan su mecanismo de acción en la inhibición directa o indirecta de la corriente I<sub>CaL</sub> y presentan actualmente el mismo grado de recomendación (grado I) y nivel de evidencia (B) en las últimas guías europeas de práctica clínica sobre manejo de la FA (3). En las mismas guías se puntualiza que es necesario profundizar en la investigación en fármacos y estrategias centradas en el control de la FC en la FA.

A pesar de que el control de la FC durante FA es un problema clínico conocido desde hace décadas, actualmente la evidencia sobre cuál es la mejor estrategia farmacológica para el control de la FC en FA es escasa. Habitualmente los betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos suelen ser el primer escalón terapéutico debido a un perfil de eficacia y seguridad más favorable que el de la digoxina, fármaco que suele constituir el segundo escalón terapéutico para el control crónico de la FC en FA tras los mencionados anteriormente. Entre los diversos problemas asociados al uso de digoxina, destacan un pobre control de la FC durante el esfuerzo, su estrecho rango terapéutico, y un posible incremento en la mortalidad a largo plazo.

En la actualidad no existen alternativas farmacológicas a la digoxina para el control de la FC en FA cuando fracasan los betabloqueantes o los calcioantagonistas aislados. Las opciones terapéuticas están especialmente limitadas en los pacientes con fracción de eyección reducida. No se recomienda el uso conjunto de betabloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos ni el empleo de otros antiarrítmicos como amiodarona y dronedarona debido a un desfavorable perfil de seguridad.

La ivabradina es un antiarrítmico inhibidor de la corriente despolarizante I<sub>f</sub>, una corriente mixta de sodio-potasio que fue descrita inicialmente en las células marcapasos del nodo sinusal, donde constituye el principal determinante de su automatismo. Este fármaco ha tenido un importante desarrollo y uso clínico por su efecto bradicardizante a nivel del nodo sinusal debido a que, a diferencia de lo que sucede con los betabloqueantes y los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, no deprime el inotropismo cardíaco y no produce vasodilatación periférica ni hipotensión.

La utilidad de ivabradina como fármaco cronotrópico negativo en pacientes en FA permanente no se ha establecido en la práctica clínica.

### 3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos de este estudio fueron:

#### 3.1. *Objetivo Principal*

Objetivo principal de eficacia: comparar el efecto de las dos estrategias de tratamiento con respecto a la reducción de la FC media diurna medida con Holter-ECG a los tres meses.

Objetivo principal de seguridad: comparar la seguridad de las dos estrategias de tratamiento con respecto a los efectos adversos más relevantes como: Síncope. Bradicardia grave. Reacción adversa grave a los fármacos del estudio que condicione hospitalización, visita a urgencias o que produzca la muerte del paciente.

#### 3.2. *Objetivos secundarios*

Objetivos secundarios de eficacia:

- Comparar el efecto de las dos estrategias de tratamiento, y en función del tratamiento de base, con respecto a:
- Síntomas de acuerdo a la escala EHRA Score evaluados a uno y tres meses de tratamiento.
- Distancia recorrida en el test de 6 minutos a los tres meses del tratamiento.
- Parámetros de calidad de vida analizados en los cuestionarios SF-36 y AFEQT a uno y tres meses.
- FC media diurna medida con un Holter-ECG a uno y tres meses.
- FC en reposo medida con un ECG a uno y tres meses.
- FC máxima medida con un Holter-ECG a uno y tres meses.
- FC media en 24 horas medida con un Holter-ECG a uno y tres meses.
- Delta de FC (diferencia entre FC máxima y FC media) medida con un Holter-ECG a uno y tres meses.
- FC en ejercicio moderado medida con un Holter-ECG durante la realización del test de 6 minutos a los tres meses de tratamiento.

Objetivos secundarios de seguridad:

- Comparar la seguridad de las dos estrategias de tratamiento con respecto a:
- Bradicardia no grave
- Cualquier reacción adversa a los fármacos del estudio.
- Abandono voluntario del fármaco por parte del paciente
- Hospitalizaciones, visitas a urgencias y mortalidad por un evento cardiovascular mayor durante el tratamiento con los fármacos del estudio.

### 4. VARIABLES DE RESULTADO

#### 4.1. *Variables principales (relacionadas con los objetivos primarios)*

Variable principal de eficacia:

- Reducción de la FC media diurna registrada en Holter-ECG a los tres meses de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.

Variable principal de seguridad:

- Proporción de pacientes que experimentan síncope; bradicardia grave; o cualquier reacción adversa grave a los fármacos del estudio que condicione hospitalización, visita a urgencias o que produzca la muerte del paciente durante el tratamiento con Ivabradina o Digoxina.

#### **4.2. Variables secundarias (relacionadas con los objetivos secundarios).**

Variables secundarias de Eficacia:

1. Porcentaje de pacientes que experimentan una reducción en la escala de síntomas de FA de acuerdo al EHRA Score modificado al mes y a los 3 meses de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
2. Incremento en la distancia recorrida en el test de caminar 6 minutos a los 3 meses de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
3. Incremento en la puntuación obtenida en parámetros de calidad de vida global analizados por el cuestionario SF-36 a los 3 meses de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
4. Incremento en la puntuación obtenida en parámetros de calidad de vida calidad de vida asociados a FA analizados por el cuestionario AFEQT a los 3 meses de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
5. Reducción de la FC media diurna registrada en Holter-ECG al mes de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
6. Reducción de la FC en reposo registrada en un ECG al mes y a los 3 meses de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
7. Reducción de la FC máxima registrada en Holter-ECG al mes y a los 3 de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
8. Reducción de la FC media en 24 horas registrada en Holter-ECG al mes y a los 3 de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
9. Reducción del delta de FC (diferencia entre la FC máxima y la FC media en 24 horas) registrada en Holter-ECG al mes y a los 3 de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.
10. Reducción de la FC en ejercicio moderado (FC máxima medida por Holter-ECG durante la realización del test de caminar 6 minutos) los 3 de tratamiento con Ivabradina o Digoxina.

Variables secundarias de seguridad:

1. Porcentaje de pacientes que experimentan bradicardia **no** grave durante el tratamiento del estudio.
2. Porcentaje de pacientes que experimentan cualquier reacción adversa a los fármacos del estudio.
3. Porcentaje de pacientes que abandonan voluntariamente los fármacos del estudio.
4. Proporción de pacientes que experimentan hospitalizaciones, visitas a urgencias y mortalidad por un evento cardiovascular mayor durante el tratamiento con el fármaco del estudio.

Adicionalmente a las variables específicas del estudio, se registrará cualquier AA relacionado o no con el tratamiento del estudio.

## 5. SELECCIÓN DE PACIENTES

### 5.1. Criterios de inclusión

Los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión siguientes:

1. Edad igual o superior a 18 años.
2. FA permanente en el momento de la aleatorización, sin perspectiva de cardioversión, tratamiento antiarrítmico con fármacos del grupo I o III, o ablación de venas pulmonares.
3. Síntomas atribuibles a FA asociados a la presencia de al menos uno de los siguientes criterios de control inadecuado de la FC:
  - a. FC en reposo  $> 110$  lpm (en ECG realizado en los 14 días previos a la inclusión).
  - b. FC en reposo entre 80 y 110 lpm (en ECG realizado en los 14 días previos a la inclusión) y al menos uno de los siguientes criterios:
    - i. FC en ejercicio de intensidad moderada (\*)  $> 130$  lpm (medida en una ergometría o en un Holter-ECG realizados en los 60 días previos a la inclusión).
    - ii. FC media diurna (\*\*)  $\geq 80$  lpm (medida en un Holter-ECG realizados en los 60 días previos a la inclusión).
5. Estar recibiendo tratamiento con betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) a la dosis máxima recomendada o tolerada por el paciente.
6. Ser capaz de otorgar voluntariamente su consentimiento informado (el propio sujeto, su representante legal o ante testigo imparcial).
7. Análítica de sangre realizada en los 6 meses previos a la inclusión que incluya: hemograma, hormonas tiroideas y creatinina, de cara a descartar causas secundarias de un mal control de la FC. La cifra de creatinina se utilizará para calcular el aclaramiento de creatinina con el objetivo de poder ajustar la dosis de los pacientes que se aleatoricen al grupo de Digoxina.

Ecocardiograma transtorácico para descartar, por ej., valvulopatías graves, miocardiopatía hipertrófica. Se considerará aceptable el realizado en el año previo a la inclusión en el estudio siempre y cuando la situación clínica del paciente haya sido estable en ese periodo de tiempo.

#### Notas aclaratorias a los criterios de inclusión

Se considerará paciente elegible si dispone de un ECG realizado en los 14 días previos a la inclusión, y en el caso de que su FC en reposo esté entre 80 y 110 lpm, será necesario tener resultados de un Holter-ECG y/o una ergometría realizadas en los 60 días previos a su inclusión en el estudio.

(\*) El ejercicio de intensidad moderada corresponde a una carga de trabajo aproximada de entre 3 y 6 METS (equivalentes metabólicos). Son ejemplos de este tipo de ejercicio: caminar a paso ligero, realizar tareas del hogar, bailar, realizar actividades de jardinería, pasear con animales domésticos, participar en juegos y deportes con niños, desplazar cargas de menos de 20 Kg (como las bolsas de la compra), actividad sexual, lavar un coche, etc. Otro ejemplo de ejercicio de intensidad moderada es el realizado durante las dos primeras etapas del protocolo de Bruce de una ergometría.

(\*\*) La FC media diurna se calcula promediando en cada registro Holter las FC medias horarias obtenidas entre las 9:00 y las 21:00 horas.

## 5.2. Criterios de exclusión

El paciente no podrá participar en el ensayo clínico si cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Tratamiento previo (\*\*\*) o pacientes con contraindicación conocida a la Ivabradina o Digoxina o a cualquier excipiente de ambos fármacos.
2. Bloqueo AV completo paroxístico o intermitente en pacientes no portadores de marcapasos.
3. Insuficiencia cardíaca descompensada, que requiera inotrópicos y/o diuréticos intravenosos en la semana previa a la aleatorización o en clase funcional IV de la NYHA o en lista de espera de trasplante cardíaco.
4. Pericarditis aguda, miocarditis aguda o pericarditis constrictiva.
5. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
6. Enfermedad valvular que requiera corrección quirúrgica o percutánea.
7. Causas médicas que justifiquen un mal control de la frecuencia cardíaca: fiebre, anemia, hipertiroidismo, feocromocitoma, etc.
8. Hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg).
9. Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona.
10. Insuficiencia renal grave (CICr < 30 ml/Kg/min) o en programa en hemodiálisis.
11. Insuficiencia hepática grave.
12. Cirugía mayor (incluida la cardíaca) en el mes previo a la aleatorización.
13. Enfermedad concomitante grave que suponga una expectativa de vida menor a un año.
14. Imposibilidad de realizar las visitas programadas en el protocolo.
15. Mujer en edad fértil (menor de 50 años, salvo aquellas que presenten un informe ginecológico que acredite la presencia de menopausia) y mujeres en periodo de lactancia.
16. Participación en un ensayo clínico en los 6 meses previos.
17. Pacientes con infarto agudo de miocardio o angina inestable (durante su fase aguda).
18. Paciente con ictus reciente (últimas 4 semanas).
19. Pacientes con síndrome congénito de QT largo o tratados con medicamentos que prolonguen dicho intervalo.

Nota aclaratoria a los criterios de exclusión

(\*\*\*) Se entiende como tratamiento previo con digoxina al tratamiento realizado con dicho fármaco a través de la misma vía de administración que el fármaco experimental comparador (digoxina oral) administrado de una forma continuada de tal modo que permita al paciente adquirir unos niveles adecuados del fármaco capaces de proporcionar el efecto terapéutico que se desea (control de la frecuencia cardíaca).

NO se considera un criterio de exclusión la administración previa de digoxina en los siguientes supuestos:

- Si se administró por vía intravenosa.
- Si se administró digoxina por vía oral de forma puntual (dosis aisladas).
- La administración de digoxina por vía oral de forma continuada (dosis diarias) interrumpida antes de 7 días, salvo que el motivo de dicha interrupción sea la aparición de un acontecimiento adverso o intolerancia al fármaco.



## 6. CENTROS PARTICIPANTES

Nº Centro	Nombre Centro	Investigador Principal
1	Hospital 12 de Octubre	Dr. Adolfo Fontenla Cerezuela
2	Hospital La Paz	Dr. Juan Ramón Rey Blas
3	Hospital Ramón y Cajal	Dr. Roberto Matía Francés
4	Hospital Puerta de Hierro	Dr. Jorge Toquero Ramos
5	Fundación Jiménez Díaz	Dr. Álvaro Aceña Navarro
6	Hospital de Getafe	Dr. Agustín Pastor Fuentes
7	Hospital Rey Juan Carlos	Dra. Elena Mejía Martínez
8	Hospital de Burgos	Dra. Lola Villagraz Tecedor
9	Hospital Virgen de la Salud	Dr. Miguel Ángel Arias Palomares
10	Hospital Clínico San Carlos	Dr. Ricardo Salgado Aranda

## 7. RESUMEN REGULATORIO

A continuación, se detalla un resumen de las aprobaciones y envíos a Autoridades y CEIm, siendo el de referencia el CEIm del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Fecha de autorización por la AEMPS: 21 de septiembre de 2018

Fecha de Dictamen inicial del CEIm de referencia: 11 de septiembre de 2018

Se han realizado un total de cuatro enmiendas sustanciales del ensayo, se describen a continuación:

- Modificación sustancial nº1: incorporación de un nuevo centro, el Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Además, proporcionar a otros cardiólogos una Hoja Informativa del estudio para la derivación de pacientes.
- Modificación sustancial nº2: cambio de IP en el Hospital de Burgos e incorporación de un nuevo centro, el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- Modificación sustancial nº3: se genera una nueva versión del protocolo 4.0 de fecha 29 de octubre de 2020 para garantizar la trazabilidad de los documentos del estudio. Se introduce un análisis intermedio cuando se reclute el 30% de los pacientes previstos, en el protocolo se permiten que determinadas pruebas no se realicen en las visitas del estudio dada la actual situación de pandemia sin que se consideren desviaciones y se introducen correcciones menores.
- Modificación sustancial nº4: cambio de IP en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

## 8. PACIENTES Y MÉTODOS

El número total de pacientes incluidos fue de 73, de los cuales 2 fueron fallos de selección y 3 retiraron voluntariamente el consentimiento.

Los 68 sujetos incluidos en el ensayo fueron tratados con Ivabradina (grupo experimental) o con Digoxina (grupo control).

De los 68 sujetos tratados, 12 fueron discontinuados del estudio por las siguientes razones:

- Acontecimientos Adversos Graves: 5 pacientes
- Baja Eficacia: 4 pacientes
- Otras causas: 3 pacientes

Se definió como población de análisis, la población formada por cualquier paciente que hubiera sido seleccionado y hubiera recibido, al menos, una dosis de tratamiento.

Los datos demográficos de la muestra del ensayo se resumen a continuación:

variable	Statistic	Grupo A (N=33)	Grupo B (N=35)
age	N	33	35
	Mean (SD)	74.18 (9.15)	74.31 (6.66)
	IC (95%)	(70.94;77.43)	(72.03;76.60)
	Median	75.00	75.00
	[Pctl25, Pctl75]	[69.00;81.00]	[70.00;80.00]
	Min, Max	53.00; 88.00	62.00; 86.00
SEX, n (%)	Hombre	11 (33.3)	16 (45.7)
	Mujer	22 (66.7)	19 (54.3)

## 9. RESULTADOS

### 9.1. Conclusiones de Eficacia

Eficacia de ivabradina frente a digoxina en pacientes con fibrilación auricular. Se incluyeron 68 pacientes con FA permanente ( $74,2 \pm 7,9$  años, 60,3% mujeres), de los cuales 33 fueron aleatorizados a digoxina y 35 a ivabradina. La frecuencia cardíaca media en reposo fue de  $104,2 \pm 20$  lpm (82,4 % con tratamiento BB, 17,6 % con BCC sin DHP). Las características basales estaban equilibradas. Todos los pacientes aleatorizados recibieron el tratamiento asignado. No hubo cruces.

La ivabradina redujo la FC diurna media de  $8,2 \pm 14,2$  lpm (IC 95%: 1,7-14,6;  $P=0,02$ ) a los 3 meses, mientras que con digoxina fue  $19,1 \pm 13,8$  lpm (IC 95%: 13,5-24,7;  $P < 0,001$ ). La reducción media de la FC diurna fue mayor en el grupo de digoxina ( $P < 0,001$ ). El valor del estadístico Z fue -1,95, lo que no permite rechazar ni confirmar la hipótesis inicial de no inferioridad ( $p=0,97$ ). La severidad de los síntomas mejoró en los dos grupos a los 3 meses de tratamiento ( $P=0,06$  con respecto al basal), sin diferencias entre brazos ( $P=0,75$ ).

### 9.2. Conclusiones de Seguridad

Se registraron cinco eventos adversos graves relacionados con el medicamento: 3 con digoxina (insuficiencia cardíaca, intoxicación digitálica e hipotensión) y 2 con el grupo de ivabradina (insuficiencia cardíaca y bradicardia sintomática). Ocho pacientes experimentaron eventos adversos no graves con digoxina (anorexia, náuseas, astenia, diarrea y/o pérdida de peso) y 5 con ivabradina (fosfenos, gota o náuseas).

Seguridad de ivabradina frente a digoxina en pacientes con fibrilación auricular. El criterio principal de valoración de seguridad se produjo en 8 (24,2 %) pacientes tratados con digoxina y 3 (8,6 %) con ivabradina ( $p=0,10$ ). La adherencia terapéutica fue menor en el brazo de digoxina (78,8% vs. 97,1%;  $p=0,02$ ). Los pacientes del brazo de digoxina tenían niveles medios de  $1,2\pm 1,9$  al mes y  $1,6\pm 2,2$  ng/ml a los 3 meses.

### **9.3. Observaciones sobre los resultados del ensayo clínico**

La ivabradina no alcanzó la variable principal de eficacia en comparación con la digoxina, aunque produjo una reducción moderada y dependiente de la dosis en la FC diurna media ( $-11,6$  lpm) en pacientes con FA permanente no controlada, con una tasa similar de eventos adversos graves y mejor tolerancia.

## **10. INFORMACIÓN ADICIONAL DEL ENSAYO**

Este ensayo se realizó de acuerdo a las normas ICH de Buenas Prácticas Clínicas.

El diseño del ensayo clínico está publicado en Revista Española de Cardiología:

Fontenla A, López-Gil M, Tamargo-Menéndez J, Matía-Francés R, Salgado-Aranda R, Rey-Blas JR, Miracle-Blanco Á, Mejía-Martínez E, Pastor-Fuentes A, Toquero-Ramos J, Arias MÁ, Montilla I, Gómez de la Cámara A, Arribas F; BRAKE-AF investigators. Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation. Design of the BRAKE-AF project. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 May;73(5):368-375. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.09.004. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31631048.

Los resultados del ensayo clínico están publicados en Heart Rhythm Journal:

Fontenla A, Tamargo J, Salgado R, López-Gil M, Mejía E, Matía R, Toquero J, Montilla I, Rajjoub EA, García-Fernandez FJ, Miracle A, Rey JR, Bueno H; BRAKE-AF Study Investigators. Ivabradine for controlling heart rate in permanent atrial fibrillation: A translational clinical trial. Heart Rhythm. 2023 Jun;20(6):822-830. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.02.012. PMID: 37245897.