

**Rapport og sluttmelding** Skjema for løpende rapport eller sluttmelding til de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

**2009/1325-63**

**Dokument-id: 552946 Dokument mottatt 21.10.2015**

## **Signify (2009/1325)**

---

### **1. Generelle opplysninger**

#### **a. Prosjektleder**

Navn:	Dan Atar
Akademisk grad:	Professor dr.med.
Klinisk kompetanse:	Spesiallege i kardiologi og indremedisin
Stilling:	Professor
Arbeidssted:	OUS
Arbeidsadresse:	Kirkeveien 166
Postnummer:	0407
Sted:	Oslo
Telefon:	22119100
E-post adresse:	dan.atar@online.no

#### **b. Prosjekt**

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?	Signify (2009/1325)
--	---------------------

### **2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering**

Sluttmelding

*Kortfattet, allment forståelig framstilling av prosjektets konklusjoner. Dette gjelder både positive og negative funn.*

SIGNIFY-studien var en stor internasjonal randomisert, dobbeltblindet studie, designet for å undersøke effekten av ivabradin, et pulsreducerende middel, versus placebo, lagt til standard bakgrunnsbehandling, på kliniske resultater hos pasienter med stabil koronarsykdom og uten tegn på klinisk hjertesvikt og en puls på 70 slag pr. minutt eller høyere.

Startdosen var 7,5 mg to ganger daglig (eller 5 mg to ganger daglig, hvis alderen < 75 år) og vedlikeholdsdosen, etter valgfri titrering kunne være 5, 7,5 eller 10 mg to ganger daglig. Ingen titrering lavere enn 5 mg to ganger daglig var mulig, og, om indikert, ble studielegemidlet stoppet. Disse startdosene var høyere enn de som nå anbefales i preparatomtalen (SmPC) for indikasjonen kronisk stabil angina pectoris hos pasienter med koronarsykdom, og den øvre vedlikeholdsdosen (10 mg to ganger daglig) er nå ikke godkjent.

Etter 3 måneder var den gjennomsnittlige (+/- SD) pulsen til pasientene 60,7 +/- 9,0 slag pr. minutt i ivabradin-gruppen versus 70,6 +/- 10,1 slag pr. minutt i placebogruppen. Etter en median oppfølging på 27,8 måneder, var det ingen signifikant forskjell mellom ivabradin-gruppen og placebogruppen i forekomsten av det primære endepunktet (henholdsvis 6,8 % og 6,4 %; hasardratio, 1,08; 95 % konfidensintervall, 0,96 til 1,20; P=0,20), en sammensetning av kardiovaskulær dødelighet eller ikke-fatalt myokardialt infarkt, og heller ingen signifikant forskjell i forekomsten av kardiovaskulær dødelighet og ikke-fatalt myokardialt infarkt. Ivabradin var forbundet med en økning i forekomsten av det primære endepunktet hos pasienter med aktivitetsbegrensende angina (CCS klasse II eller høyere), men ikke hos de uten aktivitetsbegrensende angina (P=0,02 for interaksjon). Forekomsten av bradykardi var høyere med ivabradin enn med placebo (18,0 % vs. 2,3 %, p<0,001).

En understudie av livskvalitet for å evaluere effektene av ivabradin versus placebo på pasientrapporterte utfall (PRO) ble utført hos en undergruppe med pasienter som deltok i hovedstudien med symptomatisk angina (CCS klasse II eller høyere) ved utvelgelses- og inkluderingsbesøk.

Hovedanalysen av denne understudien viste at tilsetning av ivabradin ikke førte til en statistisk signifikant bedring av scoren for fysisk begrensning sammenlignet med placebo, selv om en trend i retning av forbedring ble observert. Den ivabradin-behandlede gruppen viste imidlertid en statistisk signifikant forbedret (selvrapportert) hyppighet av angina-anfall sammenlignet med placebogruppen.

Oppsummert viser resultatene fra denne studien at ivabradin, tilsatt medisinsk behandling anbefalt ifølge retningslinjene, ikke gir bedre utfall hos pasienter med stabil koronarsykdom og uten klinisk hjertesvikt.

Resultatene fra studien ble publisert i New England Journal of Medicine i 2014.

(Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014;371:1091-1099)

---

*Kortfattet redegjørelse for gjennomføringen av prosjektet i forhold til opprinnelig søknad og plan for gjennomføring.*

Mellom 12. oktober 2009 og 30. april 2012, ble 19102 pasienter inkludert, hvorav 9550 ble randomisert til ivabradin-gruppen og 9552 til placebogruppen. Det siste pasientbesøket skjedde den 24. januar 2014. Analysen av de demografiske dataene og baselinekarakteristika i den randomiserte gruppen viste 2 homogene behandlingsgrupper, uten klinisk relevante forskjeller angående deres medisinske tilstand.

I livskvalitetunderstudien ble 5231 pasienter inkludert, med 2618 pasienter randomisert til ivabradin-gruppen og 2613 til placebogruppen.

---

Lenke til eventuell publikasjon

Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014;371:1091-1099

---

### 3. Vedlegg

#	Type	Filnavn	Lagt inn dato
1.	Øvrige vedlegg	Clinical study report synopsis_CL3-016257-083_EN_002.pdf	11.09.15
2.	Øvrige vedlegg	Clinical study report synopsis_CL3-016257-083_EN_001.pdf	11.09.15
3.	Sluttmelding / publikasjon	signify-NEJM-2014.pdf	11.09.15

---

### 4. Ansvarserklæring

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført

---

I henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

---

I samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

---

I samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK

---