

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION  
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 juin 2015

## CONCLUSIONS

**ABSORB**, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable

Demandeur : ABBOTT (France)

Fabricant : ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis).

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (page 2)

Indications  
revendiquées :

-Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).

Service Attendu  
(SA) :

**Insuffisant.** L'intérêt thérapeutique du stent ABSORB ne peut être établi dans les indications revendiquées.

Données  
analysées :

Les données sont spécifiques au stent ABSORB. Il s'agit des études comparatives randomisées ABSORB II (335 vs 166) et EVERBIO II (80 vs 160) évaluant des critères principaux angiographiques comparé à deux stents actifs non résorbables ainsi que 4 études observationnelles non comparatives.

Les résultats angiographiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au bénéfice d'ABSORB. Les résultats cliniques ne sont pas interprétables notamment, en raison du manque de puissance.

Au total, les résultats concernant les critères angiographiques disponibles et les critères cliniques fournis ne suffisent pas à démontrer l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB.

Avis 1 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

### 01.1 MODELES ET REFERENCES

Le stent ABSORB existe en plusieurs tailles et diamètres avec autant de références détaillées dans le tableau suivant :

		Longueur nominale				
		8 mm	12 mm	18 mm	23 mm	28 mm
Diamètre	2,5 mm	1012462-08	1012462-12	1012462-18	1012462-23	1012462-28
	3,0 mm	1012463-08	1012463-08	1012463-08	1012463-08	1012463-08
	3,5 mm	-	1012464-08	1012464-08	1012464-08	1012464-08

### 01.2 CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé de :

- un système d'endoprothèse ABSORB et son système de pose,
- un dispositif de purge.

### 01.3 INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication principale des stents actifs admis au remboursement c'est-à-dire: « Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques) ».

### 01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la gamme de stents XIENCE à libération d'éverolimus non biorésorbables.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 03.1 MARQUAGE CE

Classe III, notification par Dekra (n°0344), Pays-Bas.

## 03.2 DESCRIPTION

Le système ABSORB se compose de trois éléments :

- La plate-forme (armature semi-cristalline entièrement résorbable à base d'acide polylactique) portant 4 marqueurs radio-opaques;
- La matrice polymérique (polymère biodégradable à base d'acide polylactique) formant le réservoir pour le relargage du principe actif;
- Le principe actif : éverolimus, molécule anti-proliférative;
- Un cathéter d'insertion du stent avec ballon de dilatation.

La force radiale est assurée par l'épaisseur de la plate-forme (157 µm comparable à celles des stents actifs non érodables de 1<sup>ères</sup> générations).

Les stents ABSORB libèrent progressivement l'éverolimus au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté (80% à 30 jours ; 100% à 120 jours). La dose d'éverolimus est de 100 µg/cm<sup>2</sup>. Puis, l'armature semi-cristalline recouverte du polymère constituant le stent ABSORB va progressivement se résorber. Entre le 6<sup>ième</sup> et 12 mois après la pose, l'armature n'assure plus sa fonction de support mécanique. Au bout du 9<sup>ième</sup> mois, le polymère est totalement résorbé et la résorption totale de l'armature survient entre le 18<sup>ième</sup> et 36<sup>ième</sup> mois après la pose. Seuls resteront les marqueurs radio-opaques en platine après la totale résorption de l'endoprothèse (2 sur un lien de l'anneau distal et 2 sur le lien opposé de l'anneau proximal).

Deux marqueurs radio-opaques supplémentaires, situés sous le ballonnet, permettent de repérer sous radioscopie la longueur utile du ballonnet et l'emplacement du système non déployé de mise en place.

## 03.4 FONCTIONS ASSUREES

Initialement, l'angioplastie coronaire reposait uniquement sur l'utilisation d'un ballon qui était positionné sous fluoroscopie sur le site de la sténose coronaire. Le ballon était ensuite gonflé puis retiré. Une des limites de l'angioplastie par ballon simple est l'apparition d'une nouvelle sténose (resténose) au site de l'angioplastie dans les 3 à 6 mois qui suivaient la procédure. Cette resténose est liée d'une part à un phénomène de retour élastique au site de la dilatation et d'autre part, à une prolifération des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi artérielle en réponse au barotraumatisme induit par la dilatation. Elle apparaît dans 30 à 40 % des cas et nécessite le plus souvent une nouvelle angioplastie.

L'apparition des endoprothèses coronaires a permis de réduire la fréquence de la resténose de 50%. Les stents sont posés au site de la dilatation après l'inflation au ballon et permettent d'éviter le retour élastique de la paroi. Cependant, malgré la pose de ces stents, une resténose était encore notée chez un nombre important de patients (7 à 20%).

En 2000, les endoprothèses coronaires imprégnées de principe actif sont apparues. Ces stents actifs libèrent localement des substances antiprolifératives et anti-inflammatoires en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, éliminant ainsi la deuxième composante de la resténose.

Le stent actif ABSORB qui comporte une substance immunosuppressive et anti-proliférative (l'éverolimus), vise à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale intra-stent. Le caractère bio-résorbable permettrait à l'endothélium vasculaire de récupérer une fonction pariétale.

## 03.5 ACTE(S)

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret<sup>1</sup> fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité. L'acte associé à l'implantation d'un stent coronaire est référencé à la Classification commune des actes médicaux sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires » (tableau 1) (version 37 applicable au 29/08/2014).

Tableau 1 – Liste des actes CCAM d'implantation d'un stent coronaire

Code CCAM	Libellé de l'acte	Nombre en 2013
DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 107
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	9 280
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	30 107
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	12 381
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse	81 170
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée	1 013
Total		135 058

## 04 SERVICE ATTENDU

### 04.1 INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

##### 04.1.1.2 DONNEES SPECIFIQUES

Les données disponibles portent spécifiquement sur le stent faisant l'objet de la demande. Elles concernent l'essai randomisé EVERBIO II<sup>2</sup> et une analyse intermédiaire de l'essai randomisé ABSORB II<sup>3</sup> ainsi que 4 études observationnelles (GHOST-EU<sup>4</sup>, ABSORB EXTEND<sup>5</sup>, Rzeszutko *et al.*<sup>6</sup> et ABSORB First<sup>7</sup>).

<sup>1</sup>Arrêté du 14 avril 2009 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale ; par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133 du code de la santé publique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522416&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012] Décret n°2009-409 du 14 avril 2009 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020522354&dateTexte=&categorieLien=id> [consulté le 02-10-2012]

Arrêté du 23 février 2012 fixant les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie prévues à l'article D. 6124-181 du code de la santé publique. [consulté le 02-10-2012]

<sup>2</sup>Purice S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z *et al.* Comparison of everolimus and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *JACC* 2015; 65: 791-801. Arroyo D, Togni M, Purice S, Gerard OB, Sonja L, Corpataux N *et al.* Comparison of everolimus-eluting and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable scaffold : study protocol of the randomized controlled EVERBIO II trial. *Trials* 2014; 15: 9.

<sup>3</sup>Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A *et al.* A Bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385 : 43-54. Diletti R, Serruys PW, Tarroq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K *et al.* ABSORB II randomized controlled trial. A clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions : rational and design study. *Am Heart J* 2012; 164 : 654-63. Abbott Vascular. Clinical investigation plan 10-393. ABSORB II randomized controlled trial. version 3.0. 12 July 2013.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

D'autres études n'ont pas été retenues par la Commission car elles concernent soit une version antérieure d'ABSORB, soit des séries de cas non comparatives d'au plus une centaine de patients, soit des comparaisons indirectes non randomisées.

#### *Analyse des données randomisées*

EVERBIO II est un essai de supériorité en simple aveugle monocentrique (mené en Suisse) dont l'objectif était de comparer avec un suivi maximal prévu de 5 ans, ABSORB à deux stents actifs non résorbables (PROMUS ELEMENT à élution d'éverolimus et BIOMATRIX FLEX à élution de biolimus). Les seuls critères de non-inclusion étaient un diamètre du vaisseau de référence de plus de 4 mm.

Entre novembre 2012 et 2013, 240 patients ayant une maladie coronaire symptomatique ou une ischémie silencieuse ont été inclus avec 2 exclusions pour déviation au protocole (78 vs 160). Ils avaient un âge moyen de 65±11 ans, 56 (23%) étaient diabétiques et 23 (9,6%) avaient un Syndrome Coronaire Aigu (SCA) avec élévation du segment ST (nombre moyen de vaisseaux traités par patient 1,1±0,3 vs 1,1±0,4mm et nombre de stents par lésion 1,2±0,5 vs 1,2±0,6mm ; p>0,05). A 9 mois, seuls 216 (90,8%) des patients ont eu un suivi angiographique (en raison de refus de consentement).

Les résultats ne permettaient pas de conclure entre les groupes sur le critère principal angiographique de perte tardive intrastent à 9 mois même après stratification sur la présence de SCA (0,28±0,39 (n=75 lésions) vs 0,25±0,36mm (n=209 lésions); différence de risque : 0,04 [-0,06 ;0,13] ; p>0,05). Les résultats concernant les critères secondaires angiographiques à 9 mois étaient en défaveur d'ABSORB (perte tardive intrasegment : 0,30±0,44 vs 0,19±0,42 mm; p=0,03 et % de la sténose intrastent : 16,9±11,6 vs 11,9±12,5% ; p<0,01). Enfin, les résultats concernant les critères secondaires cliniques ne montraient pas de différence à 1 an entre les groupes (événements cardiaques majeurs regroupant décès cardiaques, IDM et revascularisation de la lésion cible (9 (12%) vs 15 (9%) ; p>0,05)).

ABSORB II est un essai sponsorisé par Abbott mené dans 46 centres en Europe (5 centres en France), en Nouvelle-Zélande, en Israël. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ABSORB comparé à XIENCE V (stent non érodable à élution d'éverolimus) à 3 ans (durée maximale prévue de l'étude 5 ans - inclusion entre 2011 et 2013). Les critères d'inclusion étaient les suivants : symptômes ischémiques impliquant 1 ou 2 lésions *de novo* simples sténosées à plus de 50% des artères coronaires natives éligibles à la revascularisation (diamètre de référence entre 2,25 et 3,8 mm – et une lésion par artère si 2 lésions). N'étaient pas incluses les lésions complexes et la phase aiguë de l'IDM. Le critère de jugement principal regroupait deux critères angiographiques mesurés par angiographie:

- la vasomotricité (différence de diamètre luminal moyen avant/après utilisation des dérivés nitrés à 3 ans) reposant sur une hypothèse de supériorité;
- et la perte tardive (différence entre le diamètre luminal minimal entre l'angiogramme à 3 ans de suivi et celui après l'intervention) reposant sur une hypothèse de non-infériorité (seuil fixé à 0,14 mm).

D'autres critères angiographiques en tant que critères secondaires étaient mesurés par angiographie et/ou imagerie endovasculaire notamment le pourcentage de sténose

---

<sup>4</sup>Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M *et al.* Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *Eurointervention* 2015; 10 : 1144-53.

<sup>5</sup>Abbott Vascular. Annual progress report, ABSORB EXTEND clinical investigation. Version 1.0. 15 march 2015.

<sup>6</sup>Rzeszutko L, Sludak Z, Wlodarczark A, Lekston A, Depukat R, Ochala A *et al.* Use of bioresorbable vascular scaffolds in patients with stable angina and acute coronary syndromes. *Polish National Registry. Kardiologia Polska* 2014; 72: 1394-1399.

<sup>7</sup>Abbott Vascular. ABSORB first protocol. Version 2.0. 02 december 2013. Abbott Vascular. 2<sup>nd</sup> annual clinical investigation progress report. ABSORB first registry. Version 1.0. 30 march 2015.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

résiduelle après implantation. Les critères cliniques évalués comme critères secondaires regroupaient les décès, les infarctus du myocarde (IDM) et les revascularisations (de la lésion cible, du vaisseau cible ou en dehors du vaisseau cible) ainsi que les thromboses de stent (définition de l'Academic Research Consortium<sup>8</sup>) et le succès de la procédure.

Les 501 patients analysés (335 avec 364 lésions vs 166 avec 182 lésions) avaient un âge moyen de 61 ans, 24% étaient diabétiques et 76 % avaient un angor stable ou une ischémie silencieuse à l'inclusion. Pour 84% d'entre eux, un seul vaisseau était traité.

Les résultats relatifs aux critères principaux de l'essai n'étant pas encore disponibles, les données fournies concernent une analyse intermédiaire portant sur les critères secondaires évalués dans l'essai. Les résultats en intention de traiter montraient :

- un pourcentage de sténose résiduelle en défaveur du stent ABSORB comparé à XIENCE malgré l'absence de différence en termes de succès de la procédure (différence de risque - 5,37% [4,38-6,35] ; p<0,001) ;

- un taux d'IDM périprocéduraux sans élévation d'onde Q plus élevé dans le bras ABSORB comparé au bras XIENCE et non statistiquement significatif (13 (4%) vs 2 (1%), p=0,16) et à 1 an un maintien de ce taux plus élevé à la limite de la significativité (15 (4%) vs 2 (1%) ; p=0,06). Sur les 15 IDM périprocéduraux, 10 concernaient une occlusion de la branche latérale ;

-un taux à 1 an des évènements cardiaques décès et revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée sans différence statistique entre les groupes comparés;

-3 cas de thromboses certaines ou probables survenus dans les 30 jours après l'implantation et uniquement dans le groupe ABSORB sachant qu'à 1 an, il n'y avait pas de différence entre les groupes comparés en termes de traitement anti-agrégant plaquettaire (275 (83%) vs 138 (83%); p>0,05). (tableau 2) (résumé tabulé de l'essai en Annexe).

Tableau 2 – Résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai ABSORB II

Critères de jugement	Interventions évaluées			
	ABSORB 335 patients	XIENCE V 166 patients	Différence de risque [IC 95%] et/ou p	
<b>Principaux à 3 ans</b>	<b>Vasomotricité</b>			
	<b>Perte tardive</b>			
	<b>Non encore disponible</b>			
Secondaires périprocéduraux	Succès de la technique*	361 (99%)	182 (100%)	-0,82% [-2,39 ; 1,31] ; p>0,05
	Succès de la procédure*	322 (96%)	164 (99%)	-2,68% [-5,46 ; 0,80] ; p>0,05
	Sténose résiduelle	7 (16%)	5 (10%)	5,37% [4,38-6,35] ; p<0,001
	Décès toutes causes	0	1 (1%)	p>0,05
	Décès de causes cardiaques	0	0	NA
	IDM	15 (4%)	2 (1%)	3,32% [-0,25-6,26] ; p=0,06
Secondaires à 1 an	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4 (1%)	3 (2%)	-0,61% [-4,08 ; 1,60] ; p>0,05
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	6 (2%)	6 (4%)	-1,82% [-6,01 ; 1,04] ; p>0,05
	Thromboses de stent certaines ou probables de moins de 30 jours	3 (0,9%)	0	NA

Succès de la procédure : succès de la technique sans survenue d'évènements cardiaques majeurs dans les 7 jours après l'intervention  
Succès de la technique : délivrance, déploiement du 1<sup>er</sup> stent posé au niveau de la lésion cible et retrait du système de délivrance avec une sténose résiduelle de moins de 50% quantifiée par l'angiographie  
IDM : infarctus du myocarde

<sup>8</sup>Cutlip D.E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-2351.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels



## Analyse des données observationnelles

Les 4 études observationnelles non comparatives étaient les suivantes:

- GHOST-EU (Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding platforms in Europe) est une étude descriptive sponsorisée par Abbott menée dans 10 centres en Europe entre novembre 2011 et janvier 2014 (pays concernés : Allemagne, Italie, Pologne, Royaume-Uni). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité et toutes les performances cliniques d'ABSORB en vie réelle. Les données collectées concernant les patients ayant reçu un stent dans les centres inclus ont été centralisées à posteriori dans une base de données avec un système d'assurance qualité des données recueillies. La durée du traitement anti-agrégant plaquettaire était comprise entre 6 et 12 mois. Le suivi clinique était assuré dans chaque centre par une visite et/ou un contact téléphonique. Le critère de jugement principal était l'échec de la lésion cible lié au dispositif (regroupant décès cardiaques, IDM en lien avec le vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée). Les critères secondaires regroupaient les critères individuels décrits ci-dessus ainsi que les thromboses de stent. Au total, 1 189 patients avec 1 731 stents ABSORB avec 94% suivis à 1 mois et 76% à 6 mois (nombre moyen de lésion par patient  $1,2 \pm 0,5$  mm ; diamètre du vaisseau de référence  $3,0 \pm 0,5$  mm et longueur moyenne de la lésion  $19,4 \pm 14,4$  mm). L'âge moyen était de  $62,2 \pm 11$  ans, 295 (24,8%) des patients étaient diabétiques et 192 (16,1%) avait un SCA ST+. A 1 an, 99,7% étaient sous bithérapie anti-agrégante plaquettaire.
- ABSORB EXTEND est une étude descriptive multicentrique sponsorisée par Abbott (suivi maximal prévu 3 ans). Les critères d'inclusion étaient d'avoir un maximum de 2 lésions coronaires *de novo* (sténose  $\geq 50\%$  avec un flux TIMI  $\geq 1$  et longueur  $\leq 28$  mm) chacune située dans des vaisseaux épicaux natifs différents ( $2,0 \leq$  diamètre de référence  $\leq 3,8$  mm - diamètre de stent utilisé entre 2,5 et 3,5 mm - longueur de stent de 12, 18 et 28 mm). Les critères de non-inclusion regroupaient des lésions complexes (localisation aorto-ostiale, lésion du tronc commun, lésion située à 2 mm de l'IVA proximale ou de la circonflexe droite, lésion située sur un pontage, bifurcation avec une branche latérale  $\geq 2$  mm ou lésion ostiale avec une sténose  $> 40\%$ , occlusion totale, lésion tortueuse, lésion sévèrement calcifiée, lésion resténosée, thrombus). Inclus entre janvier 2010 et octobre 2013, les patients étaient suivis de façon prospective avec un suivi clinique prévu à 1, 6 mois et tous les ans avec évaluation des critères de jugement cliniques regroupant le succès de la procédure, les décès cardiaques, les infarctus du myocarde (IDM), les revascularisations de la lésion cible et du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent. Au total, 812 patients (avec 874 lésions pour 973 stents ABSORB implantés) ont été inclus 56 centres (25 pays dans le monde - 3 centres de 57 patients en France). L'âge moyen était de  $61,1 \pm 10,75$  ans, 215/812 (26,5%) des patients étaient diabétiques, 31% avaient un angor instable et 750/812 (92,4%) avait une seule lésion traitée (diamètre du vaisseau de référence  $2,65 \pm 0,39$  mm et longueur moyenne de la lésion  $12,33 \pm 5,26$  mm). Au total, 8 patients n'ont pas reçu de stent ABSORB (4 incapacités à traverser la lésion cible, 1 échec pour atteindre la lésion, 1 égaré, 1 délogé du cathéter d'insertion, 1 sous-dimensionné par rapport à la longueur de la lésion). Chez les 812 patients, il y a eu 1 perdu de vue ou 1 arrêt prématuré de l'étude.
- L'étude observationnelle de Rzesultko *et al.* a été menée dans 30 centres polonais pratiquant des angioplasties entre octobre 2012 et novembre 2013. Tous les patients qui recevaient au moins un stent ABSORB étaient inclus dans l'étude sans précision de restriction sur les critères d'inclusion. Les données à l'inclusion ont été recueillies à posteriori à la fin de la période d'inclusion sur une période de 2 semaines. Au total, 591 patients ont été inclus (âge moyen  $60,6 \pm 10,3$  ans), 33% étaient diabétiques, 52% avaient un SCA dont 11% était lié à une élévation du segment ST et 26% des lésions concernaient des lésions de bifurcation. A 1 an, 85% étaient sous bithérapie anti-

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

agrégante plaquettaire. Les complications liées à la procédure étaient la dissection (2,9%), la diminution voire l'absence de flux (0,67%) ; l'occlusion de la branche latérale (0,33%).

- ABSORB FIRST est une étude descriptive menée dans 87 centres dans le monde de suivi post commercialisation (suivi maximale prévu 3 ans). L'objectif était le suivi après commercialisation afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité en vie réelle du stent ABSORB (diamètre de stent utilisé entre 2,5 et 3,5 mm - longueur de stent de 12 à 28 mm). Les patients inclus étaient âgés entre 18 et 85 ans et avaient une cardiopathie ischémique due à des lésions *de novo* dans des artères coronaires native non préalablement traitée (de janvier 2013 à août 2014). Les patients étaient suivis de façon prospective avec un suivi clinique à 1 an. Les critères de jugement cliniques regroupaient le succès de la procédure, les décès cardiaques, les IDM, les revascularisations de la lésion cible et du vaisseau cible ainsi que les thromboses de stent. Aucun résultat clinique publié n'est encore disponible sur le suivi à 1 an de l'ensemble des 1 802 patients inclus. Le suivi complet à 1 an sera disponible en septembre 2015. Le rapport fourni au 11 février 2015 faisait état de défaillances techniques chez 17 patients de l'étude. Les raisons concernaient 8 difficultés de déploiement, 8 difficultés de franchissement, 3 difficultés de retrait et 3 causes inconnues.

Les résultats cliniques disponibles des études observationnelles sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats des données observationnelles concernant ABSORB.

Nom de l'étude	A l'hôpital (≤7j)	1 mois (37 j)	6 mois (194 j)	1 an (393 j)	2 ans (758 j)	3 ans (1 123 j)
<b>GHOST-EU (Europe)</b>	<b>N=1 189</b>	<b>N=1 118</b>	<b>N=903</b>			
Succès de la technique <sup>0</sup>	99,7%					
Echec de la lésion cible***		2,2%	4,4%			
Décès cardiaques		0,6%	1,0%			
IDM en lien avec le vaisseau cible		1,1%	2,0%			
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée		1,1%	2,5%			
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée		1,6%	4,0%			
Thromboses stent certaines ou probables		16(1,5%)	23 (2,1%)			
<b>ABSORB EXTEND (International)</b>	<b>N=812</b>	<b>N=812</b>	<b>N=812</b>	<b>N=812</b>	<b>N=633§</b>	<b>N=474§</b>
Succès de la technique*	861/871 lésions (98,9%)					
Succès de la procédure**	785/809 (97,0%)					
Echec de la lésion cible***	23/812 (2,8%)	30 (3,7%)	36 (4,4%)	49 (6,0%)	50 (7,9%)	41 (8,6%)
Décès cardiaques	0/812	2 (0,2%)	4 (0,5%)	6 (0,7%)	6 (0,9%)	5 (1,1%)
IDM en lien avec le vaisseau cible	23/812 (2,8%)	29 (3,6%)	31 (3,8%)	37 (4,6%)	36 (5,7%)	26 (5,5%)
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	0	4 (0,5%)	9 (1,1%)	19 (2,3%)	24 (3,8%)	25 (5,3%)
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée hors lésion cible	0	0	4 (0,5%)	10 (1,2%)	14 (2,2%)	10 (2,1%)
Thromboses stent certaines ou probables	0	5 (0,6%)	7/811 (0,9%)	8/809 (1,0%)	8/628 (1,3 %)	10/468 (2,1%)
<b>Rzeszutko et al. (Pologne)</b>	<b>N=591</b>					
Succès de la technique&	100% (90% de prédilatation)					
Décès	0					

IDM : infarctus du myocarde

0 défini une sténose résiduelle de moins de 30% après déploiement

\*défini par la délivrance et le déploiement réussis dans la lésion ciblée ou du retrait du système de délivrance avec une sténose résiduelle de moins de 50%

\*\*défini par le succès de la technique sans événements cardiaques majeurs survenus dans au maximum les 7 j après l'intervention

\*\*\*regroupant décès cardiaques, IDM en lien du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée

& défini par la délivrance réussie dans la lésion ciblée

§analyse intermédiaire des patients pour lesquels les données de suivi sont complètes

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels



Pour conclure, les données disponibles concernent 2 essais randomisés évaluant des critères principaux angiographiques comparant ABSORB à deux stents actifs non résorbables ainsi que 4 études observationnelles non comparatives.

Les résultats angiographiques disponibles ne permettent pas de conclure quant au bénéfice d'ABSORB. Les résultats cliniques ne sont pas interprétables notamment, en raison du manque de puissance.

Au total, les résultats concernant les critères angiographiques disponibles et les critères cliniques fournis ne suffisent pas de démontrer l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB.

#### 04.1.1.2 EVENEMENTS INDESIRABLES

D'après le demandeur, entre février 2013 et août 2014, le nombre d'unités d'endoprothèses ABSORB commercialisées dans le Monde est estimé à [REDACTED] unités, dont [REDACTED] unités en Europe et [REDACTED] unités en France. Au total, [REDACTED] réclamations ont été enregistrées dans le monde, dont [REDACTED] en Europe ([REDACTED] en France). Parmi ces réclamations, [REDACTED] ont fait l'objet de signalements de matériovigilance dont x auprès du département de matériovigilance de l'ANSM. Ces signalements étaient principalement liés à une mauvaise utilisation, une difficulté de déploiement du stent, une difficulté au retrait de système de pose ou, une difficulté à positionner, une rupture ou une résistance. Les conséquences des signalements les plus fréquents regroupaient thrombose [REDACTED], hospitalisation [REDACTED] douleur angineuse [REDACTED], infarctus du myocarde [REDACTED], sténose [REDACTED], traitement médical complémentaire [REDACTED], dissection intinale [REDACTED], décès [REDACTED], élévation des enzymes cardiaques [REDACTED], modification ECG [REDACTED].

*Au total, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt du stent ABSORB dans les indications revendiquées. La Commission attend de disposer des résultats à 1 an de l'essai randomisé multicentrique de non-infériorité ABSORB III vs XIENCE portant sur critère principal clinique avec les 2 000 patients prévus au protocole et un suivi maximal de 5 ans.*

#### 04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

- du segment ST (anciennement angor instable),
- les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (ou occlusion coronaire totale), anciennement appelés infarctus du myocarde.

Les thérapeutiques disponibles sont :

- Les mesures de prévention secondaire :

Ces mesures reposent sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements médicamenteux visant à améliorer le pronostic<sup>9</sup>. La prescription chronique de faibles doses d'aspirine (entre 75 et 150 mg par jour) est le traitement médicamenteux de référence dans la prévention de l'infarctus du myocarde. Le clopidogrel est indiqué en cas de contre-indication à l'aspirine. A ces traitements de base peuvent s'ajouter la prescription d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- Le traitement médicamenteux symptomatique :

Les bêtabloquants sont prescrits en première intention, en l'absence de contre-indications. Les antagonistes calciques peuvent être prescrits soit en cas de contre-

<sup>9</sup> HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_534304/ald-n13-maladie-coronarienne](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne) [consulté le 02-10-2012]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal<sup>9</sup>

Les dérivés nitrés sont utilisés uniquement en cas de persistance de l'angor sous un traitement bêtabloquant bien conduit ou comme traitement immédiat de la crise angineuse avec une administration sublinguale<sup>9</sup>

– Les procédures de revascularisation :

- *La thrombolyse :*

La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.

- *L'angioplastie coronaire :*

L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.

- *Le pontage aorto-coronarien :*

Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

○ **Maladie coronarienne stable (angor stable)**

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal<sup>10,11</sup>.

La revascularisation myocardique par angioplastie coronaire ou par pontage doit être réservée aux patients restant ischémiques sous un traitement médical. Son évaluation repose soit sur des éléments cliniques soit sur une recherche à l'aide de tests ou de méthodes mini-invasives de cathétérisme. Chez les patients ayant des éléments de mauvais pronostic, la revascularisation est d'emblée indiquée<sup>10,11</sup>.

Dans la pratique, une minorité de patients est accessible à l'angioplastie ou au pontage et ce indifféremment, en raison de lésions non accessibles par l'une des deux techniques ou de co-morbidités associées. La technique permettant une revascularisation complète doit alors être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire<sup>10</sup>. L'exception notable à cette règle est le patient à très haut risque chirurgical du fait de co-morbidité majeure (insuffisance respiratoire, antécédents neurologiques, certaines formes d'insuffisance rénale).

○ **Syndromes coronariens aigus**

Les syndromes coronaires aigus (SCA) ont fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007<sup>12</sup> et de la société européenne de cardiologie en 2007<sup>13</sup>, 2011<sup>14</sup> et 2012<sup>15</sup>.

<sup>10</sup> HAS. Quelle place pour l'IVABRADINE. Fiche de bon usage du médicament. Juillet 2007. < [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591155/quelle-place-pour-livabradine-procoralan-fiche-bum) > [consulté le 02-10-2012]

<sup>11</sup> ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

<sup>12</sup> HAS. Syndromes coronariens aigus, infarctus du myocarde : modalités de prise en charge. Mai 2007. <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804159870/2.pdf> [consulté le 02-10-2012]

<sup>13</sup> ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

### SCA avec sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST+ (infarctus du myocarde)

Lors d'un infarctus avec surélévation du segment ST, une stratégie de reperfusion précoce doit être systématiquement envisagée et le plus tôt possible, par thrombolyse (pré-hospitalière ou hospitalière) ou par angioplastie (dite « première » c'est-à-dire sans fibrinolyse antérieure)<sup>12</sup>.

Sachant qu'une stratégie combinée systématique associant fibrinolyse et angioplastie première n'est pas recommandée, le choix de la reperfusion doit intégrer l'estimation des délais entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle, ainsi que le délai entre l'arrivée dans le service et l'expansion du ballonnet<sup>12</sup>.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention<sup>12</sup>.

La stratégie de reperfusion urgente doit être entreprise dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de la douzième heure après le début des symptômes, son bénéfice n'est pas démontré en termes de diminution de la morbi-mortalité. Cependant, certaines situations peuvent amener à discuter l'intérêt d'une reperfusion tardive (en privilégiant l'angioplastie dite « retardée ») : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique<sup>12, 15</sup>.

Dans certaines situations, le pontage aorto-coronaire peut être envisagé : échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique, récurrence ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie, choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable, complication mécanique de l'infarctus (rupture pariétale, rupture de pilier mitral, communication inter ventriculaire)<sup>12, 15</sup>.

### SCA sans sus-décalage de ST à la phase aiguë SCA ST- (angor instable)

Quatre options thérapeutiques sont possibles : les anti-ischémiques (en particulier les bêtabloquants), les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, la revascularisation myocardique effectuée au terme d'une stratégie invasive (précoce ou conservatrice, c'est-à-dire après stabilisation des symptômes). Elles sont mises en œuvre après une stratification du risque.

Les patients à haut risque (c'est-à-dire avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation) sont caractérisés par une élévation des troponines, des modifications dynamiques du segment ST, la persistance de douleurs thoraciques malgré l'initiation du traitement médicamenteux, l'instabilité hémodynamique, un diabète. Pour ces patients, il est recommandé d'initier un traitement médicamenteux (aspirine, clopidogrel, bêtabloquants et anticoagulants, inhibiteur des récepteurs GpIIb/IIIa) et de recourir dans les 48 heures à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation myocardique selon l'état des lésions<sup>13, 14</sup>.

Chez des patients ayant une athérosclérose complexe ou étendue, l'angioplastie et le pontage sont recommandés indifféremment dans les lésions impliquant 2 vaisseaux coronaires avec une sténose de l'interventriculaire (IVA) proximale. Seul le pontage est recommandé dans les lésions plus complexes : (1) intéressant 3 vaisseaux coronaires avec

<sup>14</sup> ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ; 32 : 2999-3054.

<sup>15</sup> ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire<sup>14, 16</sup>.

Les autres patients sont considérés comme des patients à bas risque et recevront le même traitement médicamenteux que ci-dessus (sauf les inhibiteurs des GpIIb/IIIa) et feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives, destinées à prouver l'ischémie coronaire. Dans ce cas, la coronarographie évaluera l'existence et l'étendue des lésions coronaires et identifiera celles qui pourront faire l'objet d'une revascularisation<sup>12, 14</sup>.

#### o **Place des stents actifs dans l'insuffisance coronarienne**

Quelle que soit la forme de l'insuffisance coronaire, la place des stents actifs diffère selon les caractéristiques cliniques ou lésionnelles<sup>17</sup>.

L'angioplastie avec pose de stents actifs est recommandée en première intention dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions *de novo* des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques). Les stents actifs recommandés dans la maladie coronarienne stable et le SCA ST- sont ceux avec polymère non érodable (gamme PROMUS, gamme XIENCE, gamme RESOLUTE); ceux avec polymère biodégradable (gamme BIOMATRIX, NOBORI, ORSIRO, SYNERGY, ULTIMASTER et YUKON CHOICE PC) ainsi que ceux sans polymère (COROFLEX ISAR, CRE8).

***Au total, les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du stent entièrement résorbable enrobé d'évérolimus ABSORB dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).***

## **04.2** INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### **04.2.1** GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire (liée à des lésions *de novo* ou au phénomène de resténose) est une maladie grave car elle engage le pronostic vital. Elle est à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

### **04.2.2** EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français<sup>18</sup> menés entre 1997 et 2002, fournissent des taux d'incidence moyens annuels de la maladie coronaire réduite aux infarctus du myocarde, de 240 pour 100 000 hommes et 49 pour 100 000 femmes, de plus de 35 ans. Cette incidence augmente fortement avec l'âge. Cela correspond à 80 000 nouveaux cas de syndromes coronaires aigus par an.

<sup>16</sup>ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

<sup>17</sup>HAS. Bon usage des technologies médicales. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_868700/angioplastie-coronarienne-interet-et-limites-des-stents-actifs) [consulté le 06-06-2013] HAS. Evaluation des endoprothèses à libération de principe actif. 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_867966/evaluation-des-endoprotheses-coronaires-a-liberation-de-principe-actif) [consulté le 02-10-2012]

<sup>18</sup>Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

- le taux global de mortalité est de 57,8 pour 100 000 habitants avec 1 décès sur 8 chez les hommes contre 1 sur 10 chez les femmes. Neuf décès sur 10 surviennent après 65 ans<sup>19</sup>. Cela correspond à 40 000 décès d'origine coronaire par an (soit 1/3 des décès cardiovasculaire et 1/5 de la mortalité toutes causes confondues).

### **04.2.3**IMPACT

Les endoprothèses coronaires complètent et améliorent les résultats obtenus par angioplastie. Les résultats des études<sup>17</sup> disponibles avec un recul maximum de 4 ans montrent que les endoprothèses coronaires à libération de principe actif ne sont pas à l'origine d'un surrisque de thromboses de stents, de décès ou d'infarctus du myocarde. Chez les patients pour qui l'indication de revascularisation par angioplastie est préférable au pontage et en comparaison avec les stents nus, les stents actifs sont bénéfiques pour certaines caractéristiques cliniques ou lésionnelles. En effet, ils réduisent le recours à une revascularisation de la lésion cible, sachant qu'il faut traiter en moyenne 7 à 14 patients pour éviter un événement dans une population avec des lésions longues ou pluritronculaires, de patients diabétiques ou avec un syndrome coronarien aigu.

**Le stent entièrement résorbable enrobé d'éverolimus ABSORB répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'ABSORB est insuffisant pour une inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques).**

<sup>19</sup> Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41  
Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

# ANNEXE

<b>Référence</b>	<p><b>ABSORB II</b>  <b>Serruys PW</b>, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A <i>et al.</i> A Bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2015; 385 : 43-54.</p> <p><b>Diletti R</b>, Serruys PW, Tarroq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K <i>et al.</i> ABSORB II randomized controlled trial. A clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions : rational and design study. <i>Am Heart J</i> 2012; 164 : 654-63.</p> <p>Abbott Vascular. Clinical investigation plan 10-393. ABSORB II randomized controlled trial.version 3.0.12 July 2013.</p>
<b>Type de l'étude</b>	Essai de supériorité, multicentrique, randomisé, simple aveugle
<b>Date et durée de l'étude</b>	Recrutement de novembre 2011 à juin 2013. Suivi prévu par le protocole jusqu'à 5 ans
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer la sécurité et l'efficacité d'un stent totalement biorésorbable à l'éverolimus comparé à un stent métallique non résorbable à l'éverolimus dans le traitement de la maladie ischémique due à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives.
<b>METHODE</b>	
<b>Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion</b>	<p><u>Critères d'inclusion</u>            Patients âgés entre 18 et 85 ans ;            -avec preuve d'ischémie myocardique, éligibles à la chirurgie de pontage, atteints d'angor stable, instable ou avec une ischémie silencieuse (preuve ischémique clinique et / ou test fonctionnel positif) ;            -due à 1 ou 2 lésions de novo situées dans des vaisseaux majeurs épicaudiques natifs différents avec une sténose de plus de 50 % (longueur de lésion &lt;48 mm et diamètre de référence entre 2,25 et 3,8 mm);            -éligibles à la revascularisation, candidats au pontage.</p> <p><u>Critères de non-inclusion</u>            Allergie connue aux traitements administrés dans l'étude, phase aiguë de l'infarctus du myocarde, tronc commun, lésion aorto-ostiale, lésion cible située à moins de 2 mm de la naissance de l'IVA proximale et de la circonflexe gauche, lésion de bifurcation, occlusion totale, lésion tortueuse angulée ou calcifiée, thrombus, resténose, brachythérapie, arythmie, fraction d'éjection ventriculaire&lt;30%, transplantation, espérance de vie limitée, risque hémorragique, angioplastie (programmée moins de 2 ans après la procédure - non programmée avant la procédure moins de 6 mois avant dans le vaisseau cible ou moins de 1 mois avant hors vaisseau cible), chirurgie programmée dans les 2 ans après la procédure, traitements immunosuppresseurs, anticoagulants au long cours, risque hémorragique, antécédent d'accident vasculaire cérébral de moins de 6 mois, insuffisance rénale, grossesse, participation à une autre étude du même type dans les 3 ans après la procédure.</p>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	46 centres dans 15 pays (en Europe dont 5 centres en France, 1 centre en Suisse, 1 centre en Israël, 2 centres en Nouvelle-Zélande).
<b>Produits étudiés</b>	Stent biorésorbable enrobé d'éverolimus (ABSORB) <i>versus</i> stent non résorbable enrobé d'éverolimus (XIENCE). Diamètres de stents utilisés de 2,5 à 3,5 mm ; longueurs de stents de 12 à 28 mm.
<b>Critères de jugement principaux</b>	<p><b>Vasomotricité</b> =Différence de diamètre luminal moyen avant/après utilisation des dérivés nitrés à partir de l'angiogramme à 3 ans (supériorité)</p> <p><b>Perte tardive</b> = Différence entre le diamètre luminal minimal entre l'angiogramme à 3 ans et celui post intervention après utilisation des dérivés nitrés (non-infériorité)</p> <p>Critères angiographiques (aire luminale, aire de la plaque, aire de la plate-forme).</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères cliniques évalués à 6 mois et tous les ans jusqu'à 3 ans:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Echec de la lésion cible lié au dispositif (décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM) attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) ;</li> <li>- Evènements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) ;</li> <li>- Echec du vaisseau cible (décès cardiaques, IDM, revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentées);</li> <li>- Critère composite orienté vers la patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations);</li> <li>- Revascularisations (de la lésion, du vaisseau cible, en dehors de la cible);</li> <li>- Décès (toutes causes et de cause cardiaque);</li> <li>- IDM (attribuable ou non avec le vaisseau cible);</li> <li>- Décès de cause cardiaques et IDM ;</li> <li>- Thromboses de stent (certaines, probables ou possibles selon la définition de l'Academic Research Consortium<sup>20</sup>) ;</li> </ul>

<sup>20</sup> Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Succès de la technique (délivrance, déploiement du 1<sup>er</sup> stent posé au niveau de la lésion cible et retrait du système de délivrance avec une sténose résiduelle de moins de 50% quantifiée par l'angiographie) ;</li> <li>- Succès de la procédure (succès de la technique sans survenue d'évènements cardiaques majeurs dans les 7 jours après l'intervention).</li> <li>- Qualité de vie (SF-12 et « Seattle angina questionnaire »)</li> </ul>																																																
<b>Taille de l'échantillon</b>	Nombre de sujet nécessaire : 334 vs 167 patients par bras et 260 vs 130 lésions pour atteindre une puissance de 90 % avec une erreur de type I à 0,05 et afin de prendre en compte les déviations majeures au protocole (29% estimé) et les lésions doubles (10% de patients).																																																
<b>Méthode de randomisation</b>	Informatisée (2 :1), stratifiée sur le diabète et le nombre de lésions cibles planifiées																																																
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Critères principaux:</u> Analyse en per protocole et en intention de traiter Vasomotricité : Test de supériorité bilatéral: Perte tardive : Test de non infériorité bilatéral : non infériorité prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 89 % de la différence du risque entre les groupes sur le critère principal est inférieur à 0,14 mm.</p> <p><u>Critères secondaires :</u> Analyse en intention de traiter.</p> <p><u>Analyse en sous-groupes prévues au protocole :</u> Diabète, âge, lésions pluritronculaires</p>																																																
<b>RESULTATS</b>																																																	
<b>Nombre de sujets analysés</b>	501 patients inclus (335 patients avec 364 lésions vs 166 patients avec 182 lésions) 496 (99%) patients à 6 mois (331 vs 165 et 4 vs 0 refus de consentement) 493 (98,4%) patients à 12 mois (329 vs 164 et 6 vs 1 refus de consentement)																																																
<b>Durée de suivi</b>	Suivi clinique des patients à 1, 6 mois par visite médicale et tous les ans jusqu' à 5 ans Suivi angiographique chez tous les patients avant, après implantation et à 3 ans Suivi tomographique à 3 ans Suivi par questionnaire «SF-12 et Seattle Angina Questionnaires » avant implantation, à 6 mois et tous les ans jusqu' à 5 ans																																																
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	<p><b><i>Caractéristiques des patients*</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>ABSORB (N=335)</b></th> <th><b>XIENCE V (N=166)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (moy±sd, ans)</td> <td>61,5±10,0</td> <td>60,9±10,0</td> </tr> <tr> <td>Diabète (%)</td> <td>80/332 (24%)</td> <td>40/166 (24%)</td> </tr> <tr> <td>Angor instable</td> <td>68/335 (20%)</td> <td>37/166 (22%)</td> </tr> <tr> <td>Angor stable (%)</td> <td>214/335 (64%)</td> <td>107/166 (64%)</td> </tr> <tr> <td>Ischémie silencieuse (%)</td> <td>42/335 (13%)</td> <td>19/166 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Antécédents (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Intervention cardiaque sur le vaisseau cible</td> <td>14/120 (12%)</td> <td>5/56 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde (IDM)</td> <td>93/335 (28%)</td> <td>48/166 (29%)</td> </tr> <tr> <td>Atteinte monotronculaire (%)</td> <td>278/335 (83%)</td> <td>141/166 (85%)</td> </tr> <tr> <td>Plus de 2 lésions traitées (%)</td> <td>29/335 (9%)</td> <td>16/166 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Calcification modérée à sévère (%)</td> <td>46/363 (13%)</td> <td>28/184 (15%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b><i>Caractéristiques lésionnelles</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>ABSORB (N=364)</b></th> <th><b>XIENCE V (N=182)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Longueur stentée (moy±sd, mm)</td> <td>13,8 ± 6,5</td> <td>13,8 ± 6,6</td> </tr> <tr> <td>Longueur de la lésion obstruée (moy±sd, mm)</td> <td>21,1 ± 8,8</td> <td>20,9 ± 7,4</td> </tr> <tr> <td>Diamètre du vaisseau de référence</td> <td>2,59 ± 0,38</td> <td>2,63 ± 0,40</td> </tr> </tbody> </table> <p>entre les 2 groupes p&gt;0,05</p> <p>Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + clopidrogel (75 m/j) ou prasugrel (10 mg /j) ou ticagrelor (2x75 mg/j) au moins 6 mois. A 1 an, 275 (83%) vs 138 (83%) sont sous bithérapie; p&gt;0,05</p>		<b>ABSORB (N=335)</b>	<b>XIENCE V (N=166)</b>	Age (moy±sd, ans)	61,5±10,0	60,9±10,0	Diabète (%)	80/332 (24%)	40/166 (24%)	Angor instable	68/335 (20%)	37/166 (22%)	Angor stable (%)	214/335 (64%)	107/166 (64%)	Ischémie silencieuse (%)	42/335 (13%)	19/166 (11%)	Antécédents (%)			Intervention cardiaque sur le vaisseau cible	14/120 (12%)	5/56 (9%)	Infarctus du myocarde (IDM)	93/335 (28%)	48/166 (29%)	Atteinte monotronculaire (%)	278/335 (83%)	141/166 (85%)	Plus de 2 lésions traitées (%)	29/335 (9%)	16/166 (10%)	Calcification modérée à sévère (%)	46/363 (13%)	28/184 (15%)		<b>ABSORB (N=364)</b>	<b>XIENCE V (N=182)</b>	Longueur stentée (moy±sd, mm)	13,8 ± 6,5	13,8 ± 6,6	Longueur de la lésion obstruée (moy±sd, mm)	21,1 ± 8,8	20,9 ± 7,4	Diamètre du vaisseau de référence	2,59 ± 0,38	2,63 ± 0,40
	<b>ABSORB (N=335)</b>	<b>XIENCE V (N=166)</b>																																															
Age (moy±sd, ans)	61,5±10,0	60,9±10,0																																															
Diabète (%)	80/332 (24%)	40/166 (24%)																																															
Angor instable	68/335 (20%)	37/166 (22%)																																															
Angor stable (%)	214/335 (64%)	107/166 (64%)																																															
Ischémie silencieuse (%)	42/335 (13%)	19/166 (11%)																																															
Antécédents (%)																																																	
Intervention cardiaque sur le vaisseau cible	14/120 (12%)	5/56 (9%)																																															
Infarctus du myocarde (IDM)	93/335 (28%)	48/166 (29%)																																															
Atteinte monotronculaire (%)	278/335 (83%)	141/166 (85%)																																															
Plus de 2 lésions traitées (%)	29/335 (9%)	16/166 (10%)																																															
Calcification modérée à sévère (%)	46/363 (13%)	28/184 (15%)																																															
	<b>ABSORB (N=364)</b>	<b>XIENCE V (N=182)</b>																																															
Longueur stentée (moy±sd, mm)	13,8 ± 6,5	13,8 ± 6,6																																															
Longueur de la lésion obstruée (moy±sd, mm)	21,1 ± 8,8	20,9 ± 7,4																																															
Diamètre du vaisseau de référence	2,59 ± 0,38	2,63 ± 0,40																																															
<b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>	Non applicable																																																

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels

	<b>ABSORB N=364</b>	<b>XIENCE V N=182</b>	Différence de risque (%) [IC 95%] ; p
<b>Périprocédural</b>			
Succès de la technique	361 (99%)	182 (100%)	-0,82% [-2,39 ; 1,31] ; p>0,05
Succès de la procédure	322 (96%)	164 (99%)	-2,68% [-5,46 ; 0,80] ; p>0,05
Pré-dilatation par ballon	364 (100%)	180 (99%)	1,10% [-0,21% ; 3,92] ; p>0,05
Post-dilatation par ballon	221 (61%)	107 (59%)	1,92% [-6,66 ; 10,67] ; p>0,05
Plus d'un stent implanté	70 (19%)	27 (15%)	4,40% [-2,57 ; 10,62] ; p>0,05
Diamètre nominal du ballon utilisé (implantation ou post-dilatation) (mm)	3,08±0,34	3,16±0,36	-0,08 [-0,14 ; 0,01] ; p=0,02
Apposition planifiée avec le même stent	56 (15%)	20 (11%)	4,40% [-1,93 ; 9,94] ; p>0,05
Pression maximale du ballon utilisé (atm)	14,23±3,43	15,03±3,33	-0,80 [-1,4 ; -0,2] ; p=0,01
% de diamètre sténosé post-procédure	7 (16%)	5 (10%)	5,37% [4,38 ; 6,36] ; p<0,001
Rétraction élastique après implantation (mm)	0,19±0,19	0,19±0,18	0,00 mm [-0,04 ; 0,03] ; p>0,05
Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm)	1,15±0,38	1,46±0,38	-0,30 mm [-0,37 ; -0,24] ; p<0,001
Gain aigu d'aire luminale minimale (mm)	2,85±1,25	3,60±1,34	-0,75 mm [-0,99 ; -0,50] ; p<0,001
<b>1 an</b>			
<b>N=335</b>			
<b>N=166</b>			
Echec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	16 (5%)	5 (3%)	1,80% [-2,48 ; 5,16] ; p>0,05
Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	18 (5%)	8 (5%)	0,59% [-4,26 ; 4,41] ; p>0,05
Evènements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	17 (5%)	5 (3%)	2,11% [-2,20 ; 5,51] ; p>0,05
Critère composite lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations)	24 (7%)	15 (9%)	-1,84% [-7,69 ; 2,98] ; p>0,05
Décès toutes causes	0	1 (1%)	-0,61% [-3,35 ; 0,65] ; p>0,05
Décès de causes cardiaques	0	0	
IDM	15 (4%)	2 (1%)	3,32% [-0,25 ; 6,26] ; p=0,06
Dont périprocéduraux	13 (4%)	2 (1%)	p=0,16
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4 (1%)	3 (2%)	-0,61% [-4,08 ; 1,60] ; p>0,05
Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	6 (2%)	6 (4%)	-1,82% [-6,01 ; 1,04] ; p>0,05
Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée	5 (1%)	4 (2%)	-0,91% [-4,66 ; 1,55] ; p>0,05
Thromboses de stent certaines et probables	3 (0,9%)	0	0,91% [-1,45 ; 2,65] ; p>0,05
De plus de 30 jours	0	0	
<b>Analyse intermédiaire à 1 an sur les critères cliniques secondaires de l'essai</b>			
Essai sponsorisé par Abbott dans le protocole, le recueil et l'analyse des données Randomisation par système informatique. Caractère en simple aveugle (patient) Indépendance du comité d'adjudication des évènements			
Résultats concernant les critères secondaires suivants			
-composantes de l'angor évaluées à partir d'un questionnaire (stabilité de l'angor, sa fréquence, la limitation de l'activité, la perception de la maladie et la satisfaction du traitement) à 6 et 12 mois (p>0,05)			
-tests d'effort chez 430 (86%) des patients à 1 an			
dépression du segment ST de 0,1 mV ou douleur d'angor : 43 (15%) vs 22 (15%) ; p>0,05			
charge de travail maximale : 130,8±42,9 vs 144,1±45,8 watts ; p=0,05			
-en post hoc (au travers des évènements indésirables rapportés sur le temps et la durée de l'angor) angor cumulé à 1 an 72 (22%) vs 50 (30%) ; p=0,04			
- complications anatomiques évaluées par angiographie après la procédure			
occlusion de la branche latérale : 52/998 (5%) vs 39/503 (8%) ; p=0,07			
-IDM périprocéduraux liés pour 10 patients à des occlusions de branche latérale			
Malapposition de stents facteur prédictif d'IDM périprocéduraux: RR= 4,36 [1,48-12,61] ; p=0,01			
<b>Commentaires</b>			

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que les résultats concernant une étude demeurent confidentiels