

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
12 janvier 2016

CONCLUSIONS

ABSORB, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d’éverolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable

Demandeur : ABBOTT (France)

Fabricant : ABBOTT VASCULAR (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

**Indications
retenues :**

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 études fondant la démonstration de l’intérêt du stent biorésorbable de la gamme ABSORB (ABSORB III et ABSORB JAPAN) ont été réalisées sur une population très sélectionnée.

La Commission recommande donc de limiter l’implantation du stent ABSORB à une population telle que sélectionnée dans ces études. Ainsi, sont exclus les patients ayant :

- un infarctus du myocarde (SCA ST+ ou SCA ST-) datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisés,
- un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l’intervention,
- une fraction d’éjection ventriculaire gauche < 30%,
- une arythmie cardiaque hémodynamiquement instable ou traitée par anticoagulant oral (AVK ou AOD),
- une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire,
- une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l’héparine, ou un haut risque hémorragique,

	• une insuffisance rénale avec $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Sont également exclues : • les sténoses du tronc commun gauche non protégé, • les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon, • l'échec de l'angioplastie au ballon, défini par : des lésions avec un pourcentage de sténose résiduelle maximum $> 40\%$ (estimation visuelle) ($\leq 20\%$ fortement recommandé avant implantation du BVS), ou un flux TIMI de grade < 3 (estimation visuelle), ou des complications angiographiques de type embolisation distale ou occlusion de branches latérales, ou dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), ou douleurs thoraciques de plus de 5 minutes, ou élévations durables de plus de 5 minutes du segment ST, • les lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe, ou de l'ostium de la coronaire droite, • les lésions cibles impliquant une lésion de bifurcation, avec branche secondaire $\geq 2 \text{ mm}$ de diamètre ou nécessitant une dilatation, • les tortuosités importantes (≥ 2 angles à 45°) ou angulations extrêmes ($\geq 90^\circ$) en amont ou à l'endroit de la lésion, • la présence de thrombus dans le vaisseau cible. En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus entièrement biorésorbable ABSORB dans les indications retenues - l'intérêt de santé publique de l'endoprothèse coronaire enrobée d'éverolimus entièrement biorésorbable ABSORB compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie
Comparateur retenu	Stents de la gamme XIENCE
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Les données fournies lors de la précédente demande d'inscription étaient spécifiques au stent ABSORB. Il s'agissait des études comparatives randomisées ABSORB II (335 vs 166) et EVERBIO II (80 vs 160) évaluant des critères principaux angiographiques comparés à des stents actifs non résorbables ainsi que 4 études observationnelles non comparatives. Par rapport à l'avis de la Commission du 02/06/2015, les données spécifiques transmises et retenues, regroupent 2 études contrôlées randomisées de non-infériorité : • L'étude ABSORB III menée aux Etats-Unis, Australie, Canada, Puerto Rico incluant 2008 patients et qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ABSORB en comparaison au stent de la gamme XIENCE. • L'étude ABSORB JAPAN incluant 400 patients et qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ABSORB en comparaison au stent XIENCE (prime/Xpedition). Le critère de jugement principal était, dans les 2 études, un critère clinique composite (taux d'échec de la lésion cible) évalué à 1 an. Les patients inclus dans ces études avaient 1 ou 2 lésions de novo des artères coronaires natives avec un diamètre maximal de la lumière $\geq 2,25$ mm et $\leq 3,75$ mm (mesuré par angiographie coronaire quantitative) et une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle).
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'endoprothèse biorésorbable à élution d'éverolimus ABSORB est un dispositif médical implantable non permanent avec une résorption totale entre 18 et 36 mois après l'implantation. Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient. La Commission rappelle l'importance : • de limiter l'utilisation d'ABSORB aux vaisseaux cibles compris entre $\geq 2,25$ et $\leq 3,8$ mm, • d'exclure les patients dont la lésion ne permettrait pas une inflation complète d'un ballon d'angioplastie, • d'avoir une sténose résiduelle devant être comprise entre 20% et 40% après pré-dilatation, • d'effectuer une post-dilatation à haute pression. D'après le guide de bon usage des agents antiplaquettaire de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), l'implantation d'une endoprothèse coronaire à élution de principe actif doit s'accompagner d'une bithérapie d'agents antiplaquettaires pendant 6 à 12 mois. Par ailleurs, les conditions suivantes doivent être respectées : – Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions

	chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois), – Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée), – En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient)
Conditions du renouvellement :	Communication des résultats de l'étude ABSORB IV (NCT02173379).
Population cible :	De l'ordre de 50 000 patients par an

Avis 1 définitif

Cet avis est susceptible d'être revu à la suite de la révision de la catégorie homogène de produit des stents actifs en cours.

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue 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	1012463-12	1012463-18	1012463-23	1012463-28
	3,5 mm	-	1012464-12	1012464-18	1012464-23	1012464-28

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

Le dispositif est composé :

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

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne 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) ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le **stent actif XIENCE V**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système d'endoprothèse coronaire biorésorbable à élution d'éverolimus, **ABSORB** a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 02/06/2015¹. La Commission avait émis un avis défavorable quant à son inscription dans l'indication « 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). »

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR du système d'endoprothèse coronaire biorésorbable à élution d'éverolimus, **ABSORB**.

¹ Avis de la Commission du 02/06/2015 relatif ABSORB, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'éverolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable. HAS ; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par *The British Standards Institution*, BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système **ABSORB** se compose de 4 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 (VISION RX) 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 premières 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/cm². Puis, l'armature semi-cristalline recouverte du polymère constituant le stent ABSORB va progressivement se résorber. Entre le 6^{ième} et 12 mois après la pose, l'armature n'assure plus sa fonction de support mécanique. Au bout du 9^{ième} mois, le polymère est totalement résorbé et la résorption totale de l'armature survient entre le 18^{ième} et 36^{ième} 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.

03.3. 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.

03.4. ACTES

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret² fixent les conditions d'autorisation des activités de cardiologie interventionnelle en définissant notamment des seuils minimaux d'activité.

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 41, 12/11/2015), les actes associés à l'implantation d'un stent coronaire sont référencés sous le chapitre « Dilatation intraluminale des vaisseaux coronaires ».

DDAF003	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF004	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF006	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF007	Dilatation intraluminale de 2 vaisseaux coronaires avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée
DDAF008	Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse
DDAF009	Dilatation intraluminale de 3 vaisseaux coronaires ou plus avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 02/06/2015, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant du stent ABSORB, son intérêt thérapeutique n'ayant pu être établi dans les indications revendiquées.

Les données fournies étaient spécifiques au stent ABSORB. Il s'agissait des études comparatives randomisées ABSORB II³ (335 ABSORB *versus* 166 XIENCE) et EVERBIO II⁴ (80 ABSORB *versus* 160 PROMUS ELEMENT à élution d'évérolimus et BIOMATRIX FLEX à élution de biolimus) évaluant des critères principaux angiographiques comparé à deux stents actifs non résorbables ainsi que 4 études observationnelles non comparatives.

²Arrêté 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 25-11-2015]

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 25-11-2015]

³Serruys W, Chevalier B, Dudek D et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold old 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 randomized controlled trial. The Lancet Published online September 14, 2014

⁴Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. J Am Coll Cardiol. 2015 ;65:791-801

Les résultats angiographiques disponibles dans ces études n'avaient pas permis à la Commission de conclure quant au bénéfice d'ABSORB. Les résultats cliniques disponibles n'étaient pas interprétables notamment, en raison du manque de puissance.

Au total, selon la Commission, les résultats concernant les critères angiographiques disponibles et les critères cliniques fournis n'étaient pas suffisant pour démontrer l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB.

La Commission souhaitait disposer des résultats à 1 an de l'étude ABSORB III portant sur un critère de jugement principal clinique.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Eléments de preuve non retenus

La publication de **Costopoulos et al.**⁵ porte sur une étude monocentrique rétrospective auprès de 108 patients. Compte tenu des faiblesses méthodologiques identifiées, cette étude n'a pas été retenue.

L'étude de faisabilité sur 85 patients, publiée par **Moscarella et al.**⁶ a été dessinée pour apporter des données préliminaires et générer des hypothèses pour des études futures. L'étude ne porte sur aucune comparaison directe et le suivi est à court terme (7 mois). Compte tenu du caractère préliminaire des données, cette étude n'a pas été retenue.

La publication de **Sato et al.**⁷ porte sur la comparaison deux cohortes (192 patients au total) non contemporaines, dans une population de patients « tout venant » avec une sélection rétrospective des patients et suivi prospectif. Compte tenu des faiblesses méthodologiques identifiées, cette étude n'a pas été retenue.

La publication de **Cortese et al.**⁸ porte sur une étude comparative non randomisée auprès de 563 patients. L'absence de randomisation limitant l'interprétation des résultats, et les études ABSORB III et ABSORB JAPAN étant de meilleure qualité méthodologique, elle n'a pas été retenue.

L'étude **ABSORB China**⁹ n'a pas été fournie mais a été publiée depuis la soumission du dossier de demande d'inscription. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée de non-infériorité sur 480 patients. Elle porte sur un critère de jugement principal angiographique (perte tardive intra segment). Les études ABSORB III et ABSORB JAPAN apportant des informations sur des critères cliniques demandés par la Commission, ABSORB China n'a pas été retenue.

Eléments de preuve retenus

Les données disponibles retenues portent spécifiquement sur le stent ABSORB. Elles concernent 2 études de non-infériorité ABSORB III et ABSORB Japan.

⁵ Costopoulos C, Crowson M, Brown A, et al. Mid-term clinical outcomes of ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation in a real-world population: a single-center experience, Cardiovascular Revascularization Medicine (2015), doi: 10.1016/j.carrev.2015.08.003

⁶ Moscarella E, Varricchio A, Stabile E et al. Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation for the Treatment of Coronary In-stent Restenosis: Results From a Multicenter Italian Experience, International Journal of Cardiology 2015

⁷ Sato K, Latib A, Panoulas V et al. Procedural feasibility and clinical outcomes in propensity-matched patients treated with bioresorbable scaffolds vs. new generation drug eluting stents. Can J Cardiol 2015 ;31 :328-334

⁸ Cortese B, Ielasi A, Romagnoli E, et al. Clinical Comparison With Short-Term Follow-Up of Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Stent in Primary Percutaneous Coronary Interventions. Am J Cardiol. 2015 Jun 3. pii: S0002-9149(15)01433-2

⁹ Runlin G, Yuejin Y, Yaling H, Yong H, Jiyan C, Bo Y et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients with Coronary Artery Disease: ABSORB China trial J Am Coll Cardiol. 2015. [Epub ahead of print]

ABSORB III¹⁰ est une étude contrôlée randomisée de non-infériorité, réalisée dans 202 sites aux USA, en Australie, au Canada et à Porto Rico. L'étude a été réalisée en vue d'obtenir l'agrément FDA. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ABSORB en comparaison au stent XIENCE chez des patients avec une cardiopathie ischémique due à 1 ou 2 lésions de novo d'artères coronaires natives avec un diamètre maximal de la lumière $\geq 2,25$ mm et $\leq 3,75$ mm (mesuré par angiographie coronaire quantitative) et une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle). Le critère de jugement principal était le taux d'échec de la lésion cible (TLF, Target Lesion Failure) à 1 an. Il s'agissait d'un critère composite défini par le décès cardiaque, l'infarctus du vaisseau cible et la revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté. La marge de non-infériorité (perte d'efficacité consentie) a été fixée à 4,5%.

Au total, 2 008 patients ont été inclus avec 1 322 patients dans le groupe ABSORB et 686 patients dans le groupe XIENCE.

A 1 an, l'analyse en intention de traiter (ITT, intention to treat) rend compte d'un TLF de 7,8% dans le groupe ABSORB versus 6,1% dans le groupe XIENCE (Différence = 1,71% et borne supérieure IC_{97,5%} 3,93%). La borne supérieure de l'IC_{97,5%} est inférieure au seuil de non-infériorité fixé *a priori* (p=0,007).

L'analyse sur la population de l'étude qui a reçu le traitement de l'étude (PTE, per-treatment evaluable) rend compte d'un TLF de 7,8% dans le groupe ABSORB et de 5,7% dans le groupe XIENCE (Différence = 2,08% et borne supérieure IC_{97,5%} 4,35%). La borne supérieure de l'IC_{97,5%} est inférieure au seuil de non-infériorité fixé (p=0,0183).

Les critères de jugements secondaires sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

Cette étude apporte des informations sur l'efficacité à court terme (1 an) du stent ABSORB en comparaison au stent XIENCE. La perte d'efficacité consentie de 4,5% (marge de non-infériorité) n'a pas été discutée dans le protocole et n'a pas été contre balancée avec un gain potentiel sur un autre critère clinique.

Des thromboses de stent tardives (>30 jours) (6/1299 (0,5%) vs 0/675 (0%), NS) sont observées dans le groupe ABSORB de cette étude. La durée de procédure observée est plus longue dans le groupe ABSORB (42,2±23,1 min vs 38,3±20,9 min, p>0,001).

*L'analyse en intention de traiter réalisée ne tient pas compte des données manquantes et aucune méthode de gestion des données manquantes n'a été prévue au protocole. Les populations ITT et PTE ont été définies *a priori* dans le protocole. La population as-treated a été définie *a posteriori*.*

ABSORB Japan¹¹ est une étude contrôlée randomisée de non-infériorité réalisée dans 38 sites au Japon. L'étude a été réalisée en vue d'obtenir l'autorisation d'utilisation au Japon. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ABSORB en comparaison au stent XIENCE (Prime/Xpedition) chez des patients avec une cardiopathie ischémique due à 1 ou 2 lésions de novo d'artères coronaires natives avec un diamètre maximal de la lumière $\geq 2,25$ mm et $\leq 3,75$ mm (mesuré par angiographie coronaire quantitative) et une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle). Le critère de jugement principal était le taux d'échec de la lésion cible (TLF) à 1 an. Il s'agissait d'un critère composite défini par le décès cardiaque, l'infarctus du

¹⁰ Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2015.

¹¹ Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T et al. ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. Eur Heart J. 2015. pii: ehv435

vaisseau cible et la revascularisation de la lésion cible cliniquement documenté. La marge de non-infériorité (perte d'efficacité consentie) a été fixée à 8,6%.

Au total, 400 patients ont été inclus avec 266 patients dans le groupe ABSORB et 134 patients dans le groupe XIENCE.

A 1 an, l'analyse en intention de traiter rend compte d'un TLF de 4,2% dans le groupe ABSORB *versus* 3,8% dans le groupe XIENCE (RR : 1,10 [0,39-3,11] - Différence 0,4% et borne supérieure IC_{95%} = 3,95%). La borne supérieure de l'IC_{95%} est inférieure au seuil de non-infériorité fixé (p<0,0001).

Les critères de jugements secondaires sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

Cette étude apporte des informations sur l'efficacité à court terme (1 an) du stent ABSORB en comparaison au stent XIENCE (Prime/Xpedition). La perte d'efficacité consentie de 8,6% (marge de non-infériorité) n'a pas été contre balancée avec un gain potentiel sur un autre critère. La durée de procédure observée est significativement supérieure dans le groupe ABSORB (49,8±24,8 min vs 44,9±21,7, p=0,04).

Dans la publication, l'analyse en intention de traiter réalisée ne tient pas compte des données manquantes et l'analyse per-protocole n'est pas disponible.

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables rapportés, portant sur le plus grand nombre de patients, proviennent de l'étude ABSORB III publiée en 2015.

Sur la période d'une année, 5 169 événements indésirables ont été rapportés dont 1 063 événements indésirables graves.

	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Différence de risque [IC _{95%}]
Décès/ tout infarctus du myocarde/toute revascularisation	184/1313 14,0%	78/677 11,5%	2,49 [-0,68;5,45]
Echec du vaisseau cible	131/1313 10,0%	53/677 7,8%	2,15 [-0,58;4,65]
Événement cardiaques majeurs (MACE)	113/1313 8,6%	47/677 6,9%	1,66 [-0,92;4,01]
Echec de la lésion cible	102/1313 7,8%	41/677 6,1%	1,71 [-0,74;3,93]
Thrombose de stent certaines et probables	20/1301 1,54%	5/675 0,74%	0,80 [-0,3 ;1,72]
De plus de 30 jours	6/1299 0,5%	0/675	0,46 [-0,16 ;1,00]

La Commission constate la présence de thromboses tardives de stent (certaines et probables) dans le groupe ABSORB. Bien que la différence soit non significative, la Commission rappelle que cet événement indésirable est source de complications majeures (50% de risque de décès).

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, entre le 1er Janvier 2013 et le 31 Mars 2015, [REDACTED] unités ont été commercialisées dans le monde, dont [REDACTED] unités en Europe et [REDACTED] unités en France.

Un total de [REDACTED] ABSORB a été enregistré dans le monde, dont [REDACTED] en Europe et [REDACTED] en France.

Parmi ces réclamations, [REDACTED] ont été rapportées aux autorités Européennes dans le cadre de la vigilance des dispositifs médicaux. En France, il y a eu XX signalements de matériovigilance rapportés auprès de l'ANSM.

Les modes défaut les plus fréquents observés avec ABSORB concernent :

- Difficulté de déploiement du stent ([REDACTED]) ;
- Mauvaise utilisation ([REDACTED]) ;
- Difficulté à positionner ([REDACTED]) ;
- Difficulté au retrait de système de pose ([REDACTED]) ;
- Rupture ([REDACTED]) ;
- Résistance ([REDACTED]).

Les signalements ayant décrits des conséquences pour les patients les plus fréquents sont :

- Thrombose ([REDACTED]) ;
- Hospitalisation ([REDACTED]) ;
- Douleur angineuse ([REDACTED]) ;
- Infarctus du myocarde ([REDACTED]) ;
- Sténose ([REDACTED]) ;
- Traitement médical complémentaire ([REDACTED]) ;
- Dissection intinale ([REDACTED]) ;
- Décès ([REDACTED]) ;
- Elévation des enzymes cardiaques ([REDACTED]) ;
- Modification ECG ([REDACTED]),

Une notification de sécurité a été mise en ligne sur le site de l'ANSM le 11 décembre 2015¹². Cette notification informe de la mise à jour du contenu de la notice d'utilisation du stent ABSORB et ABSORB GT1.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données à plus long terme, notamment après résorption totale du stent ABSORB (2 à 3 ans) restent manquantes. Il est nécessaire de disposer de ces données pour évaluer le rapport bénéfice/risque à long terme, spécifiquement le taux de thromboses tardives de stent.

Au total, sur l'ensemble des études comparatives fournies, la non-infériorité par rapport au stent de la gamme XIENCE est avérée mais la perte d'efficacité consentie ne s'accompagne d'aucun bénéfice sur un autre critère clinique à 1 an de suivi.

Des thromboses tardives de stent sont observées chez les patients traités avec ABSORB alors qu'aucune n'est observée chez les patients traités avec XIENCE (6/1299 (0,5%) vs 0/675 (0%), NS) dans l'étude ABSORB III.

La durée d'intervention est retrouvée plus importante pour les patients traités avec ABSORB en comparaison avec ceux traités par XIENCE (ABSORB III : 42,2±23,1 min vs 38,3±20,9 min, $p>0,001$ et ABSORB JAPAN : 49,8±24,8 min vs 44,9±21,7, $p=0,04$). La pose du stent ABSORB nécessite le respect d'une procédure d'implantation complexe.

¹² ANSM. Cardiologie interventionnelle - Stents coronaires biorésorbables Absorb et Absrob GT1 – Abbott Vascular - Information de sécurité. 11.12.2015 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Cardiologie-interventionnelle-Stents-coronaires-bioresorbables-Absorb-et-Absrob-GT1-Abbott-Vascular-Information-de-securite>

La prise en compte de ces données a conduit à la mise en place d'une notification de sécurité diffusée sur le site de l'ANSM. Cette notification met à jour le contenu de la notice d'utilisation des stents ABSORB et ABSORB GT1 afin d'optimiser les résultats cliniques et de réduire la survenue de thromboses.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes formes de l'insuffisance coronaire sont distinguées :

- la maladie coronarienne stable (ou angor stable),
- les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage 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 pronostic¹³. 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-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants, soit en association aux bêtabloquants en cas de persistance des symptômes malgré un effet optimal¹³.
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 sublinguale¹³.
- 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).

¹³ HAS. Maladie coronarienne. Guide affection de longue durée. Mars 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne [consulté le 27-11-2015]

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^{14,15}.

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^{14,15}.

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 coronaire¹⁴. 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 2007¹⁶ et de la société européenne de cardiologie en 2007¹⁷, 2011¹⁸, 2012¹⁹ et 2015²⁰.

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)¹⁶.

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 ballonnet¹⁶.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention¹⁶.

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^{16,19}.

¹⁴ 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 > [consulté le 25-11-2015]

¹⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

¹⁶ 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 25-11-2015]

¹⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

¹⁸ 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.

¹⁹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

²⁰ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2015

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)^{16,19}.

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^{17,18}.

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 une sténose de l'IVA proximale (2) la sténose du tronc commun isolée ou l'état de la dysfonction ventriculaire^{18,21}.

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^{16,18}.

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 lésionnelles²².

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). Les stents actifs recommandés dans le SCA ST+ sont ceux des gammes PROMUS, gammes XIENCE, RESOLUTE INTEGRITY et RESOLUTE ONYX ainsi qu'ORSIRO.

²¹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 :530-533

²² 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 [consulté le 25-11-2015] 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 [consulté le 25-11-2015]

La Commission estime que le stent ABSORB a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des lésions de novo à haut risque de resténose des artères coronaires natives. Néanmoins, cet intérêt est démontré sur une population sélectionnée (cf. critères d'exclusion ABSORB III et ABSORB Japan dans résumés tabulés).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stent biorésorbable enrobé d'évérolimus ABSORB dans les indications suivantes :

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 études fondant la démonstration de l'intérêt du stent biorésorbable de la gamme ABSORB (ABSORB III et ABSORB JAPAN) ont été réalisées sur une population très sélectionnée.

La Commission recommande donc de limiter l'implantation du stent ABSORB à une population telle que sélectionnée dans ces études. Ainsi, sont exclus les patients ayant :

- **un infarctus du myocarde (SCA ST+ ou SCA ST-) datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisés,**
- **un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention,**
- **une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%,**
- **une arythmie cardiaque hémodynamiquement instable ou traitée par anticoagulant oral (AVK ou AOD),**
- **une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire,**
- **une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, ou un haut risque hémorragique,**
- **une insuffisance rénale avec GFR<30ml/min/1,73m².**

Sont également exclues :

- **les sténoses du tronc commun gauche non protégé,**
- **les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon,**
- **l'échec de l'angioplastie au ballon, défini par : des lésions avec un pourcentage de sténose résiduelle maximum >40% (estimation visuelle) (≤20% fortement recommandé avant implantation du BVS), ou un flux TIMI de grade <3 (estimation visuelle), ou des complications angiographiques de type embolisation distale ou occlusion de branches latérales, ou dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), ou douleurs thoraciques de plus de 5 minutes, ou élévations durables de plus de 5 minutes du segment ST,**
- **les lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe, ou de l'ostium de la coronaire droite,**
- **les lésions cibles impliquant une lésion de bifurcation, avec branche secondaire ≥ 2mm de diamètre ou nécessitant une dilatation,**
- **les tortuosités importantes (≥ 2 angles à 45°) ou angulations extrêmes (≥ 90°) en amont ou à l'endroit de la lésion,**
- **la présence de thrombus dans le vaisseau cible.**

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français²³ 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.
- 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 ans²⁴. 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 études¹⁷ 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 biorésorbable enrobé d'évérolimus ABSORB répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

²³ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

²⁴ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'endoprothèse biorésorbable à élution d'évérolimus **ABSORB** est un dispositif médical implantable non permanent avec une résorption totale entre 18 et 36 mois après l'implantation.

Le nombre maximal d'unités prises en charge est de 1 stent par patient.

La Commission rappelle l'importance :

- de limiter l'utilisation d'ABSORB aux vaisseaux cibles compris entre $\geq 2,25$ et $\leq 3,8$ mm,
- d'exclure les patients dont la lésion ne permettrait pas une inflation complète d'un ballon d'angioplastie,
- d'avoir une sténose résiduelle devant être comprise entre 20% et 40% après pré-dilatation,
- d'effectuer une post-dilatation à haute pression.

D'après le guide de bon usage des agents antiplaquettaire de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), l'implantation d'une endoprothèse coronaire à élution de principe actif doit s'accompagner d'une bithérapie d'agents antiplaquettaires pendant 6 à 12 mois. Par ailleurs, les conditions suivantes doivent être respectées :

- Information au préalable des patients sur la nécessité de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire pendant un an (observance au traitement antiagrégant plaquettaire) et sur la difficulté de bénéficier des conditions chirurgicales (absence de chirurgie programmée dans les 12 mois),
- Attribution systématique d'une carte au patient précisant le nom, la date de pose du stent et du traitement antiagrégant plaquettaire à suivre (avec sa durée souhaitée),
- En cas d'actes chirurgicaux survenant dans l'année suivant la pose d'un stent, concertation pluridisciplinaire entre opérateur, anesthésiste et cardiologue sur la conduite à tenir avec bilan préopératoire et modalités de prise en charge (avec information au patient)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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 études fondant la démonstration de l'intérêt du stent biorésorbable de la gamme ABSORB (ABSORB III et ABSORB JAPAN) ont été réalisées sur une population très sélectionnée.

La Commission recommande donc de limiter l'implantation du stent ABSORB à une population telle que sélectionnée dans ces études. Ainsi, sont exclus les patients ayant :

- un infarctus du myocarde (SCA ST+ ou SCA ST-) datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisés,
- un accident vasculaire cérébral ou une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention,
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%,
- une arythmie cardiaque hémodynamiquement instable ou traitée par anticoagulant oral (AVK ou AOD),
- une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire,
- une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, ou un haut risque hémorragique,
- une insuffisance rénale avec $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Sont également exclues :

- les sténoses du tronc commun gauche non protégé,
- les lésions pluritronculaires, celles présentant des calcifications ne pouvant être pré-dilatées par ballon,
- l'échec de l'angioplastie au ballon, défini par : des lésions avec un pourcentage de sténose résiduelle maximum >40% (estimation visuelle) ($\leq 20\%$ fortement recommandé avant implantation du BVS), ou un flux TIMI de grade <3 (estimation visuelle), ou des complications angiographiques de type embolisation distale ou occlusion de branches latérales, ou dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), ou douleurs thoraciques de plus de 5 minutes, ou élévations durables de plus de 5 minutes du segment ST,
- les lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe, ou de l'ostium de la coronaire droite,
- les lésions cibles impliquant une lésion de bifurcation, avec branche secondaire $\geq 2 \text{ mm}$ de diamètre ou nécessitant une dilatation,
- les tortuosités importantes (≥ 2 angles à 45°) ou angulations extrêmes ($\geq 90^\circ$) en amont ou à l'endroit de la lésion,
- la présence de thrombus dans le vaisseau cible.

En l'absence de validation clinique, les lésions de bifurcation, et les sténoses de l'interventriculaire antérieure proximale ne constituent pas à elles seules des situations où une endoprothèse coronaire à libération de principe actif puisse être indiquée. La sténose de greffons veineux n'est pas une indication à l'emploi des endoprothèses à libération de principe actif.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Au regard des résultats à 1 an des études ABSORB III et ABSORB JAPAN, le comparateur retenu sont les stents de la gamme XIENCE

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données des études ABSORB III et ABSORB JAPAN montre la non-infériorité à 1 an du stent ABSORB versus XIENCE sur le critère composite d'échec de la lésion cible. La perte d'efficacité consentie ne s'accompagne d'aucun bénéfice sur un autre critère clinique à 1 an de suivi.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux stents de la gamme XIENCE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude ABSORB IV (NCT02173379).

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du stent ABSORB.

07.1. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Compte tenu du nombre d'angioplastie en France de l'ordre de 130 000 cas en 2012, environ 50 000 patients seraient concernés par l'implantation d'un stent actif dans les lésions à haut risque de resténose²⁵.

La population cible susceptible de recevoir un stent ABSORB dans les lésions à haut risque de resténose, est estimée à 50 000 patients par an.

²⁵ 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

ANNEXE I

RESUME TABULE - ETUDES CONTROLEES RANDOMISEES

Référence	Etude ABSORB III Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2015. + Protocole et rapport d'étude interne
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée de non-infériorité, avec phase « lead-in » (50 patients non randomisés en simple bras traité par ABSORB)
Date et durée de l'étude	Recrutement entre le 27 avril 2013 et le 27 décembre 2013 Durée d'étude : 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité des endoprothèses ABSORB versus XIENCE utilisées dans le traitement de patients avec cardiopathie ischémique due à 1 ou 2 lésions <i>de novo</i> d'artères coronaires natives
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Âge ≥ 18 ans ; – ischémie coronaire éligible à une intervention percutanée (angor stable ou instable, angor post infarctus ou ischémie silencieuse) ; – un angor stable ou une ischémie silencieuse et un diamètre de sténose < 70% – signes objectifs d'ischémie déterminés par une échocardiographie, une scintigraphie cardiaque, un ECG ou un ECG d'effort) – éligibilité à une chirurgie de pontage aorto-coronarien ; – une ou deux lésions <i>de novo</i>, chacune située dans une artère coronaire différente ; – une sténose de la ou les lésions cibles de diamètre ≥ 50% et < 100% + flux TIMI ≥ 1 ; – la ou les lésions cibles situées dans une artère coronaire native d'un diamètre maximal de la lumière ≥ 2,25 mm et ≤ 3,75 mm (mesuré par QCA) ; – la ou les lésions cibles avec une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle) ; Principaux critères de non-inclusion : – Hypersensibilité ou contre-indication à l'un des composants d'ABSORB ; – Survenue d'un IDM (IDM ST+ ou IDM ST-) dans les 72 heures de la date de procédure avec CPK et CPK-MB non revenue à la normale à la date de procédure (pour les patients avec un angor stable ou une ischémie silencieuse : CPK-MB non revenue à la normale au moment de la procédure) ; – Présence d'une arythmie cardiaque au moment de la sélection bien que le patient reçoive un traitement anticoagulant oral du type coumadine, – Présence d'une arythmie instable ; – Fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 30% ; – Survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention ; – Réalisation d'une autre procédure d'intervention percutanée dans les 12 mois précédent sur le vaisseau cible – Pourcentage de sténose résiduelle maximum <40% (estimation visuelle), ≤20% fortement recommandé – Thrombolyse de grade 3 (TIMI, estimation visuelle) – Complications angiographiques (embolisation distale, fermeture des branches latérales) – Dissections de grade D-F selon la classification du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) – Douleur thoracique > 5 minutes – Elévation durable (> 5 minutes) du segment ST – lésion cible située dans le tronc commun gauche – lésion située à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure ou de l'artère circonflexe. ; – lésion cible impliquant une lésion de bifurcation ; – Tortuosité importante (≥ 2 angles à 45°) ou angulation extrême (≥ 90°) en amont ou à l'endroit de la lésion ; – Présence d'une resténose relative à une intervention précédente ; – Présence d'une calcification importante en amont ou à l'endroit de la lésion ; – Présence de thrombus dans le vaisseau cible ; – Présence d'autres lésions cliniquement significatives pouvant nécessiter une intervention

	percutanée dans les 2 ans suivant la procédure
Cadre et lieu de l'étude	États-Unis, Australie, Canada et Puerto Rico (ClinicalTrial NCT01751906)
Produits étudiés	ABSORB (BVS, bioresorbable vascular scaffold) XIENCE (EES, everolimus eluting stent)
Critère de jugement principal	Le critère principal de jugement était le critère composite de taux d'échec de la lésion cible (TLF) à un an défini par le décès cardiaque, l'infarctus du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. – Le décès cardiaque était défini comme la survenue d'un décès d'origine cardiaque ou un décès sans témoin ou un décès de cause inconnue. – L'IDM était défini en per-protocol selon le dosage de CPK-MB – La revascularisation de la lésion cible (TLR) était définie comme une nouvelle revascularisation de la lésion cible par pontage coronarien ou intervention percutanée en raison d'une resténose ou d'une autre complication de la lésion cible. Toutes les revascularisations de la lésion cible devaient être considérées comme cliniquement documentée ou non avant l'angiographie. Un corelab angiographique indépendant devait vérifier le pourcentage de sténose afin de s'assurer que l'indication était clairement posée. La lésion cible était définie comme le segment traité à 5 mm de part et d'autre de l'endoprothèses.
Critères de jugement secondaires	– Taux d'angor à un an (il n'était pas intégré les éventuelles crises d'angor au cours de l'hospitalisation suivant la procédure sans que cela n'excède 7 jours) – Taux de revascularisation (ensemble des revascularisations : TLR, revascularisation du vaisseau cible (TVR) non TLR et non-TVR) – TVR cliniquement documentée <u>Critères d'évaluation de succès :</u> – Succès du dispositif (analyse basée sur la lésion) ; – Succès de la procédure (analyse basée sur le patient) ; <u>Critères d'évaluation cliniques (30 jours, 180 jours, 1, 2, 3, 4 et 5 ans) :</u> – Les critères d'évaluation composites : - o Décès, infarctus du myocarde (IDM) toutes causes et toutes les revascularisations (critère orienté patient); - o L'échec des vaisseaux cibles (Target Vessel Failure, TVF) regroupant les décès cardiaques, les IDM toutes causes, les TVR cliniquement documentées qui ne concernent pas la lésion cible (TL); - o Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs (Major Adverse Cardiac Events, MACE) regroupant les décès cardiaques, l'ensemble des IDM et les TLR cliniquement documentées ; - o L'échec des lésions cibles (Target Lesion Failure, TLF) regroupant les décès cardiaques, les IDM du vaisseau cible, les TLR cliniquement documentées ; - o L'ensemble des décès, des IDM toutes causes - o L'ensemble des décès cardiaques, des IDM toutes causes – Critères d'évaluation individuels : - o Décès cardiaques, vasculaires et non cardio-vasculaires, - o Infarctus du myocarde attribuables ou non au vaisseau cible ; - o Revascularisations de la lésion cible (TLR) ▪ TLR cliniquement documentées et ▪ TLR non cliniquement documentées ; - o Revascularisations du vaisseau cible (Target Vessel Revascularization, TVR) excluant les revascularisations de la lésion cible ▪ TVR cliniquement documentées ▪ TVR non cliniquement documentées; - o Ensemble des revascularisations ; - o Les thromboses de stent, définies selon leur moment de survenue (aigüe, subaigüe, tardive et très tardive) et leur preuve clinique (certaine, probable, possible) ; - o Critères relatifs à la qualité de vie (évaluation au cours de l'hospitalisation et à 1 an) : ▪ Selon les résultats aux questionnaires EQ-5D pour la qualité de vie générale ; ▪ Selon le Seattle Angina Questionnaire (SAQ) pour la qualité de vie relative à la maladie. ▪ Selon le Rose Dyspnea Scale (RDS) pour la sévérité de la dyspnée ▪ Selon le Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) pour l'anxiété

Taille de l'échantillon	En considérant les résultats de l'étude SPIRIT IV chez des patients non compliqué, le taux de TLF à 1 an était de 6,1% quelle que soit la taille de l'endoprothèse. Afin de tenir compte de la variabilité de l'étude, il a été estimé que le TLF à 1 an était de 7% dans le groupe XIENCE. En partant de l'hypothèse que le taux vrai de TLF dans le groupe ABSORB est lui aussi de 7,0%, que la non-infériorité est démontré au risque $\alpha=0,025$, que la marge de non-infériorité δ est de 4,5%, l'inclusion de 1900 sujets selon un ratio 2 : 1 (1267 sujets dans le groupe ABSORB et 633 sujets dans le groupe XIENCE) permet d'avoir un test statistique avec une puissance de 96%. En faisant l'hypothèse d'un taux de perdu de vue de 5% à 1 an, il était nécessaire d'inclure 2000 sujets dans l'étude.																																				
Méthode de randomisation	Système de randomisation électronique (IVRS) Randomisation 2 :1, stratification sur le diabète																																				
Méthode d'analyse des résultats	Trois populations sont définies pour l'analyse statistique : • <u>Population ITT (Intention to Treat)</u> : population en intention de traiter définie par l'ensemble des patients randomisés dans l'étude quel que soit le traitement reçu. • <u>Population PTE (Per Treatment Evaluable Population)</u> : population de l'étude qui a reçu le traitement de l'étude (ABSORB ou XIENCE) sur la lésion cible. Les patients ont été inclus dans le groupe de traitement correspondant au dispositif d'étude effectivement reçu. Cette population exclu les déviations au protocole. • <u>Population As-Treated (définition a posteriori)</u> : population de l'étude qui a reçu le traitement de l'étude (ABSORB ou XIENCE) sur la lésion cible. Les patients ont été inclus dans le groupe de traitement correspondant au dispositif d'étude effectivement reçu. Cette population exclu les patients qui ont reçu différentes endoprothèses au cours de la procédure. Pour le critère TLF, la comparaison entre les 2 groupes de patients a été réalisée sur la population ITT selon un test unilatéral ($\alpha=0,025$). Les deux hypothèses testant la non-infériorité étaient les suivantes : • H0 : résultats ABSORB résultats XIENCE $\geq$ marge de non infériorité δ de 4,5% • H1 : résultats ABSORB - résultats XIENCE $<$ marge de non infériorité δ de 4,5% L'analyse de supériorité des critères secondaires a été réalisée selon un ordre hiérarchique afin de préserver la fonction alpha : – Récurrence d'angor à un an : en estimant un taux de récurrence d'angor de 16,3% pour ABSORB et 22,6% pour XIENCE, l'étude disposait d'une puissance de 90% pour démontrer la supériorité de l'endoprothèse ABSORB avec un risque bilatéral $\alpha=0,05$ – Ensemble des revascularisations : en estimant un taux de revascularisation de 3,6% pour ABSORB et 7,6% pour XIENCE, l'étude disposait d'une puissance de 90% pour démontrer la supériorité de l'endoprothèse ABSORB avec un risque bilatéral $\alpha=0,05$ – Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée : en estimant un taux de revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée de 1,8% pour ABSORB et 4,1% pour XIENCE, l'étude disposait d'une puissance de 80% pour démontrer la supériorité de l'endoprothèse ABSORB avec un risque bilatéral $\alpha=0,05$																																				
RESULTATS																																					
Nombre de sujets analysés	2008 patients (1322 dans le groupe ABSORB et 686 dans le groupe XIENCE) ont été inclus dans 202 sites																																				
Durée du suivi	Résultats préliminaires à 1 an 4 patients perdus de vue groupe ABSORB vs 6 patients perdus de vue groupe XIENCE																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th colspan="3">Caractéristiques des patients</th></tr><tr><th></th><th>ABSORB (N=1322)</th><th>XIENCE (N=686)</th></tr><tr><td>Age (moy±sd, ans)</td><td>63,5±10,6</td><td>63,6±10,3</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>416/1320 (31,5%)</td><td>224/686 (32,7%)</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>355/1321 (26,9%)</td><td>168/686 (24,5%)</td></tr><tr><td>Angor stable</td><td>757/1321 (57,3%)</td><td>417/686 (60,8%)</td></tr><tr><td>Ischémie silencieuse</td><td>132/1321 (10,0%)</td><td>70/686 (10,2%)</td></tr><tr><td>Antécédents</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Intervention coronaire</td><td>512/1322 (38,7%)</td><td>260/684 (38,0%)</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde (IDM)</td><td>282/1311 (21,5%)</td><td>150/681 (22,0%)</td></tr><tr><td>Atteinte monotronculaire</td><td>919/1322 (69,5%)</td><td>461/686 (67,2%)</td></tr><tr><td>Plus de 2 lésions (≥3)</td><td>82/1322 (6,2%)</td><td>44/686 (6,4%)</td></tr></table>	Caractéristiques des patients				ABSORB (N=1322)	XIENCE (N=686)	Age (moy±sd, ans)	63,5±10,6	63,6±10,3	Diabète	416/1320 (31,5%)	224/686 (32,7%)	Angor instable	355/1321 (26,9%)	168/686 (24,5%)	Angor stable	757/1321 (57,3%)	417/686 (60,8%)	Ischémie silencieuse	132/1321 (10,0%)	70/686 (10,2%)	Antécédents			Intervention coronaire	512/1322 (38,7%)	260/684 (38,0%)	Infarctus du myocarde (IDM)	282/1311 (21,5%)	150/681 (22,0%)	Atteinte monotronculaire	919/1322 (69,5%)	461/686 (67,2%)	Plus de 2 lésions (≥3)	82/1322 (6,2%)	44/686 (6,4%)
Caractéristiques des patients																																					
	ABSORB (N=1322)	XIENCE (N=686)																																			
Age (moy±sd, ans)	63,5±10,6	63,6±10,3																																			
Diabète	416/1320 (31,5%)	224/686 (32,7%)																																			
Angor instable	355/1321 (26,9%)	168/686 (24,5%)																																			
Angor stable	757/1321 (57,3%)	417/686 (60,8%)																																			
Ischémie silencieuse	132/1321 (10,0%)	70/686 (10,2%)																																			
Antécédents																																					
Intervention coronaire	512/1322 (38,7%)	260/684 (38,0%)																																			
Infarctus du myocarde (IDM)	282/1311 (21,5%)	150/681 (22,0%)																																			
Atteinte monotronculaire	919/1322 (69,5%)	461/686 (67,2%)																																			
Plus de 2 lésions (≥3)	82/1322 (6,2%)	44/686 (6,4%)																																			

	Calcification modérée à sévère		457/1379 (33,1%)	227/708 (32,1%)	
	Caractéristiques lésionnelles				
		ABSORB (N=1322) (L=1385)	XIENCE (N=686) (L=713)		
	Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	12,60±5,41 (1378)	13,12±5,82 (708)		
	Taux de sténose (moy±sd, %)	65,25±12,48 (1380)	65,90±11,66 (708)		
	Diamètre du vaisseau de référence (moy±sd, mm)	2,67±0,45 (1380)	2,65±0,46 (1380)		
	A 1 an, 93,0% (1225/1317) des patients du groupe ABSORB <i>versus</i> 93,7% (639/682) des patients du groupe XIENCE ont une bithérapie anti-agrégante (NS).				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Analyse en ITT	ABSORB (N=1322)	XIENCE (N=686)	Différence (Borne supérieure IC_{97,5%})	Test Non-inf
	Taux d'échec de la lésion cible à 1 an (décès cardiaque, IDM du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible)	7,8% (102/1313)	6,1% (41/677)	1,71% (3,93%)	0,0070
	Analyse en Per-treatment évaluable (PTE)	ABSORB (N=1180)	XIENCE (N=679)	Différence (Borne supérieure IC_{97,5%})	Test Non-inf
	Taux d'échec de la lésion cible à 1 an (décès cardiaque, IDM du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible)	7,8% (91/1174)	5,7% (38/670)	2,08% (4,35%)	0,0183
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Population ITT				
	Périprocédural	ABSORB N=1322 L=1385	XIENCE N=686 L=713	Différence de risque [IC_{95%}]	
	Succès de la technique (analyse sur la lésion)	94,5% (1291/1366)	95,9% (671/700)	-1,35 [-3,17;0,71]	
	Succès de la procédure (analyse sur le patient)	91,3% (1189/1303)	92,7% (624/673)	-1,47 [-3,86;1,16%]	
	Nombre moyen de stent implanté/patient	1,1±0,4	1,1±0,4	-0,0 [-0,1;0,0]	
	Durée de la procédure (min)	42,2±23,1 (1322)	38,3±20,9 (686)	3,9 [1,9;5,9]	
	% de diamètre sténosé post-procédure	11,6±8,8	6,4±8,9	5,21 [4,40;6,02]	
	Pré-dilatation par ballon	99,9% (1383/1385)	99,6% (710/713)	0,28 [-0,19;1,09]	
	Post-dilatation par ballon	64,8% (898/1385)	4,9% (356/713)	14,91 [10,45;19,32]	
	Pression maximale du ballon utilisé (atm)	15,4±3,0	15,4±3,2	0,0 [-0,3;0,3]	
	Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm)	1,23±0,46	1,24±0,44	-0,01 [-0,05;0,03]	
	Gain aigu d'aire luminale minimale (mm)	1,45±0,45	1,59±0,44	-0,14 [-0,18;-0,10]	
	1 an	ABSORB N=1322 L=1385	XIENCE N=686 L=713	Différence de risque [IC_{95%}]	
	Taux de récurrence d'angor	238/1303 (18,3)	125/678 (18,4)	-0,17% [-3,77;3,42]	
	Toute revascularisation	120/1313 (9,1)	55/677 (8,1)	1,02 [-1,57;3,60]	
	Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie	66/1313 (5,0)	25/677 (3,7)	1,33 [-0,51;3,18]	
	Décès toutes causes	15/1313 (1,1)	3/677 (0,4)	0,70 [-0,26;1,49]	
	Décès de causes cardiaques	8/1313 (0,6)	1/677 (0,1)	0,46 [-0,29;1,06]	
	IDM	90/1313 (6,9)	38/677 (5,6)	1,24 [-1,11;3,36]	
	Dont périprocéduraux	40/1319 (3,0)	21/686 (3,1)	-0,03 [-1,79;1,47]	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	42/1313 (3,2)	18/677 (2,7)	0,54 [-1,18;2,00]	
	Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée	32/1313 (2,4)	13/677 (1,9)	0,52 [-1,00;1,78]	
	Thromboses de stent certaines et probables	20/1301 (1,5)	5/675 (0,7)	0,80 [-0,32;1,72]	
	De plus de 30 jours	6/1299 (0,5)	0/675	0,46 [-0,16;1,00]	

	Scores de qualité de vie <table><tr><th>Echelle QdV</th><th>ABSORB</th><th>XIENCE</th><th></th></tr><tr><td>Score EQ5D</td><td>0,83±0,20 1087</td><td>0,83±0,19 567</td><td>NS</td></tr><tr><td>Score GAD-7</td><td>3,92±4,99 911</td><td>4,04±5,08 482</td><td>NS</td></tr><tr><td>Score SAQ</td><td>87,05±13,91 1014</td><td>86,42±14,45 514</td><td>NS</td></tr><tr><td>Score RDS</td><td>0,94±1,26 1080</td><td>0,99±1,30 568</td><td>NS</td></tr></table>	Echelle QdV	ABSORB	XIENCE		Score EQ5D	0,83±0,20 1087	0,83±0,19 567	NS	Score GAD-7	3,92±4,99 911	4,04±5,08 482	NS	Score SAQ	87,05±13,91 1014	86,42±14,45 514	NS	Score RDS	0,94±1,26 1080	0,99±1,30 568	NS																																				
Echelle QdV	ABSORB	XIENCE																																																							
Score EQ5D	0,83±0,20 1087	0,83±0,19 567	NS																																																						
Score GAD-7	3,92±4,99 911	4,04±5,08 482	NS																																																						
Score SAQ	87,05±13,91 1014	86,42±14,45 514	NS																																																						
Score RDS	0,94±1,26 1080	0,99±1,30 568	NS																																																						
Effets indésirables	Sur la période d'une année : 5169 événements indésirables rapportés dont 1063 événements indésirables graves. <table><tr><th><u>Période opératoire</u></th><th>ABSORB N=1322</th><th>XIENCE N=686</th><th>Différence de risque [IC_{95%}]</th></tr><tr><td>Décès/ tout IdM/toute revascularisation</td><td>44/1319 3,3%</td><td>22/686 3,2%</td><td>0,13 [-1,68;1,68]</td></tr><tr><td>Echec du vaisseau cible</td><td>44/1319 3,3%</td><td>22/686 3,2%</td><td>0,13 [-1,68;1,68]</td></tr><tr><td>Evénement cardiaques majeurs (MACE)</td><td>44/1319 3,3%</td><td>22/686 3,2%</td><td>0,13 [-1,68;1,68]</td></tr><tr><td>Echec de la lésion cible</td><td>44/1319 3,3%</td><td>21/686 3,1%</td><td>0,20 [-1,58;1,72]</td></tr><tr><td>Décès/tout IdM</td><td>41/1319 3,1%</td><td>21/686 3,1%</td><td>0,05 [-1,72;1,55]</td></tr><tr><td>Décès cardiaque/Tout IdM</td><td>41/1319 3,1%</td><td>21/686 3,1%</td><td>0,05 [-1,72;1,55]</td></tr></table> <table><tr><th><u>A 1 an</u></th><th>ABSORB N=1322</th><th>XIENCE N=686</th><th>Différence de risque [IC_{95%}]</th></tr><tr><td>Décès/ tout IdM/toute revascularisation</td><td>184/1313 14,0%</td><td>78/677 11,5%</td><td>2,49 [-0,68;5,45]</td></tr><tr><td>Echec du vaisseau cible</td><td>131/1313 10,0%</td><td>53/677 7,8%</td><td>2,15 [-0,58;4,65]</td></tr><tr><td>Evénement cardiaques majeurs (MACE)</td><td>113/1313 8,6%</td><td>47/677 6,9%</td><td>1,66 [-0,92;4,01]</td></tr><tr><td>Echec de la lésion cible</td><td>102/1313 7,8%</td><td>41/677 6,1%</td><td>1,71 [-0,74;3,93]</td></tr><tr><td>Décès/tout IdM</td><td>105/1313 8,0%</td><td>41/677 6,1%</td><td>1,94 [-0,52;4,17]</td></tr><tr><td>Décès cardiaque/Tout IdM</td><td>98/1313 7,5%</td><td>39/677 5,8%</td><td>1,70 [-0,70;3,87]</td></tr></table>	<u>Période opératoire</u>	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Différence de risque [IC _{95%}]	Décès/ tout IdM/toute revascularisation	44/1319 3,3%	22/686 3,2%	0,13 [-1,68;1,68]	Echec du vaisseau cible	44/1319 3,3%	22/686 3,2%	0,13 [-1,68;1,68]	Evénement cardiaques majeurs (MACE)	44/1319 3,3%	22/686 3,2%	0,13 [-1,68;1,68]	Echec de la lésion cible	44/1319 3,3%	21/686 3,1%	0,20 [-1,58;1,72]	Décès/tout IdM	41/1319 3,1%	21/686 3,1%	0,05 [-1,72;1,55]	Décès cardiaque/Tout IdM	41/1319 3,1%	21/686 3,1%	0,05 [-1,72;1,55]	<u>A 1 an</u>	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Différence de risque [IC _{95%}]	Décès/ tout IdM/toute revascularisation	184/1313 14,0%	78/677 11,5%	2,49 [-0,68;5,45]	Echec du vaisseau cible	131/1313 10,0%	53/677 7,8%	2,15 [-0,58;4,65]	Evénement cardiaques majeurs (MACE)	113/1313 8,6%	47/677 6,9%	1,66 [-0,92;4,01]	Echec de la lésion cible	102/1313 7,8%	41/677 6,1%	1,71 [-0,74;3,93]	Décès/tout IdM	105/1313 8,0%	41/677 6,1%	1,94 [-0,52;4,17]	Décès cardiaque/Tout IdM	98/1313 7,5%	39/677 5,8%	1,70 [-0,70;3,87]
<u>Période opératoire</u>	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Différence de risque [IC _{95%}]																																																						
Décès/ tout IdM/toute revascularisation	44/1319 3,3%	22/686 3,2%	0,13 [-1,68;1,68]																																																						
Echec du vaisseau cible	44/1319 3,3%	22/686 3,2%	0,13 [-1,68;1,68]																																																						
Evénement cardiaques majeurs (MACE)	44/1319 3,3%	22/686 3,2%	0,13 [-1,68;1,68]																																																						
Echec de la lésion cible	44/1319 3,3%	21/686 3,1%	0,20 [-1,58;1,72]																																																						
Décès/tout IdM	41/1319 3,1%	21/686 3,1%	0,05 [-1,72;1,55]																																																						
Décès cardiaque/Tout IdM	41/1319 3,1%	21/686 3,1%	0,05 [-1,72;1,55]																																																						
<u>A 1 an</u>	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Différence de risque [IC _{95%}]																																																						
Décès/ tout IdM/toute revascularisation	184/1313 14,0%	78/677 11,5%	2,49 [-0,68;5,45]																																																						
Echec du vaisseau cible	131/1313 10,0%	53/677 7,8%	2,15 [-0,58;4,65]																																																						
Evénement cardiaques majeurs (MACE)	113/1313 8,6%	47/677 6,9%	1,66 [-0,92;4,01]																																																						
Echec de la lésion cible	102/1313 7,8%	41/677 6,1%	1,71 [-0,74;3,93]																																																						
Décès/tout IdM	105/1313 8,0%	41/677 6,1%	1,94 [-0,52;4,17]																																																						
Décès cardiaque/Tout IdM	98/1313 7,5%	39/677 5,8%	1,70 [-0,70;3,87]																																																						
Commentaires	• Essai sponsorisé par Abbott • Analyse intermédiaire à 1 an • Randomisation par système informatique IVRS • Indépendance du comité d'adjudication des événements indésirables • Essai en simple aveugle • Analyse en ITT réalisée en premier : 7,8% (102/1313) vs 6,1% (41/677) RR : 1,71% (IC_{97,5%} 3,93%), p= 0,0070 • Analyse PTE (per treatment evaluable) réalisée : 7,8% (91/1174) vs 5,7% (38/670) RR : 2,08% (IC_{97,5%} 4,35%), p= 0,0183 • Analyse en ITT en enlevant les données manquantes et pas de méthode de gestion des données manquantes. • Marge de non-infériorité non discutée et sujette à controverse • Thrombose de stent tardives (< 30 jours) 6/1299 (0,5) vs 0/675 0,46 [-0,16 ;1,00], NS • Procédure plus longue avec ABSORB																																																								

Référence	Etude ABSORB JAPAN Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T et al. ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. Eur Heart J. 2015. pii: ehv435.
Type de l'étude	Etude prospective, de non-infériorité, randomisée (2:1 ; ABSORB versus XIENCE), multicentrique, en simple aveugle comparant le système d'endoprothèse résorbable ABSORB à XIENCE
Date et durée de l'étude	Recrutement du 27 avril 2013 au 27 décembre 2013 Suivi à 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité du stent ABSORB dans le traitement de cardiopathies ischémiques dues à des lésions de novo des artères coronaires natives.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> • Âge ≥ 20 ans ; • Ischémie coronaire éligible à une intervention percutanée (angor stable ou instable, ou ischémie silencieuse) ; • angor stable ou une ischémie silencieuse et un diamètre de sténose $< 70\%$ avec signes objectifs d'ischémie déterminés par une échocardiographie, une scintigraphie cardiaque, un ECG ou un ECG d'effort) • éligibilité à une chirurgie de pontage aorto-coronarien ; • une ou deux lésions de novo, chacune située dans une artère coronaire différente ; • lésion(s) cible(s) avec une sténose de diamètre $\geq 50\%$ et $< 100\%$ ainsi qu'un flux TIMI ≥ 1 ; • lésion(s) cible(s) situées dans une artère coronaire native d'un diamètre maximal de la lumière $\geq 2,5$ mm et $\leq 3,75$ mm (mesuré par QCA) ; • lésion(s) cible(s) d'une longueur ≤ 24 mm (estimation visuelle) ; <u>Principaux critères de non-inclusion :</u> • Hypersensibilité ou contre-indication à l'un des composants d'ABSORB ou à l'un des produits pharmacologiques utilisés dans l'étude ; • Survenue d'un IDM dans les 72 heures de la date de procédure avec : – Signes cliniques symptomatiques d'un nouvel IDM (absence de réponse aux dérivés nitrés, douleur thoracique prolongées avec modification de l'ECG compatible avec une ischémie) – CPK et CPK-MB non revenues à la normale à la date de procédure ; • Présence d'une arythmie cardiaque avec une hémodynamique instable en raison de l'arythmie ; • Fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 30% ; • Survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une ischémie cérébrale transitoire dans les 6 derniers mois avant l'intervention ; • Réalisation d'une autre procédure d'intervention percutanée dans les 12 mois précédents sur le vaisseau cible • Lésion cible située dans le tronc commun gauche • Segment à traiter avec une bifurcation pour laquelle la branche opposée à un diamètre ≥ 2 mm ou nécessite une pré-dilatation ou nécessite une protection (lésion ostiale avec sténose $>50\%$). La lésion était située à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure ou de l'artère circonflexe. ; • lésion cible impliquant une lésion de bifurcation ; • Tortuosité importante (≥ 2 angles à 45°) ou angulation extrême ($\geq 90^\circ$) en amont ou à l'endroit de la lésion ; • Présence d'une resténose relative à une intervention précédente ; • Présence d'une calcification importante en amont ou à l'endroit de la lésion ; • Présence de thrombus dans le vaisseau cible ;
Cadre et lieu de l'étude	Japon, 38 centres d'investigation
Produits étudiés	ABSORB XIENCE PRIME/Xpedition (CoCr-EES)
Critère de jugement principal	Le critère principal de jugement était l'échec de la lésion cible (TLF) à un an défini par le critère composite de décès cardiaque, infarctus du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée. Le décès cardiaque était défini comme la survenue d'un décès d'origine cardiaque ou un décès sans témoin ou un décès de cause inconnue.

	L'infarctus était défini en per-protocol selon le dosage de CPK-MB La revascularisation de la lésion cible (TLR) était définie comme une nouvelle revascularisation de la lésion cible par pontage coronarien ou intervention percutanée en raison d'une resténose ou d'une autre complication de la lésion cible. Toutes les revascularisations de la lésion cible devaient être considérées comme cliniquement documentée ou non avant l'angiographie. Un corelab angiographique indépendant devait vérifier le pourcentage de sténose afin de s'assurer que l'indication était clairement posée. La lésion cible était définie comme le segment traité à 5mm de part et d'autre de l'endoprothèse.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– Perte tardive de lumière intra-segment évaluée par QCA à 13 mois (non infériorité) – Variation moyenne du diamètre de la lumière intra-stent mesurée à 3 ans par angiographie avant et après injection de dérivés nitrés (analyse de supériorité, données poolées avec ABSORB III RCT) – Variation moyenne de l'aire de la lumière intra-stent mesurée à 3 ans par IVUS avant et après procédure (analyse de supériorité, données poolées avec ABSORB III RCT) <u>Critères d'évaluation de succès :</u> – Succès du dispositif (analyse basée sur la lésion) ; – Succès de la procédure (analyse basée sur le patient) ; <u>Critères d'évaluation cliniques (au cours de l'hospitalisation, 30 jours, 180 jours, 1, 2, 3, 4 et 5 ans) :</u> Les critères d'évaluation individuels : – Décès (cardiaque, vasculaire et non cardiovasculaire) – Infarctus du myocarde (IDM) (IDM onde Q et non Q) – IDM du vaisseau cible (TV-MI) – IDM du vaisseau non cible (NTV-MI) – Revascularisations de la lésion cible (TLR) – TLR cliniquement documentées et – TLR non cliniquement documentées ; – Revascularisations du vaisseau cible (TVR) – TVR cliniquement documentées et – TVR non cliniquement documentées ; – Ensemble des revascularisations coronaires Les critères d'évaluation composite – Mortalité totale et ensemble des IDM – Décès cardiaque et ensemble des IDM – Décès cardiaque, TV-MI, TLR cliniquement documenté (correspondant au TLF) – Décès cardiaque, ensemble des IDM et TLR cliniquement documenté (correspondant au MACE) – Décès cardiaque, ensemble des IDM et TLR cliniquement documenté, TVR cliniquement documenté, échec du vaisseau cible non lésion cible (correspondant au TVF) – Décès, ensemble des IDM et ensemble des revascularisations coronaires Les thromboses de stent, définies selon leur moment de survenue (aigüe, subaigüe, tardive et très tardive) et leur preuve clinique (certaine, probable, possible) ;
Taille de l'échantillon	En considérant une randomisation 2 :1 avec les paramètres suivants : – Taux d'événements TLF à 12 mois dans le groupe XIENCE et ABSORB de 9%. La valeur était estimée à partir des études SPIRIT III Japan, SPIRIT III EVOLVE et SPIRIT IV. – Marge de non infériorité δ =8,6%. La valeur était estimée à partir des études SIRIUS, TAXUS IV, SPIRIT III et ISAR TEST IV. – Risque de première espèce (risque unilatéral) de 5% – Puissance de 90% – Taux de perdu de vue : 2,5% Il était nécessaire d'inclure 400 patients (260 patients dans le groupe ABSORB et 130 patients dans le groupe XIENCE). L'analyse de non infériorité sur le critère secondaire principal de perte tardive de lumière intra-segment a été prévue avec une puissance de 98% sur la base des paramètres suivants : – Taux d'événements LLL à 13 mois identique dans les 2 groupes – Déviation standard de 0,5mm dans les 2 groupes – Marge de non infériorité δ =0,195mm (marge de non infériorité retrouvée dans l'étude SPIRIT III)

	– Environ 15% des patients ont 2 traitements de la lésion cible – Risque de première espèce (risque unilatéral) de 5%
Méthode de randomisation	2 :1 La méthode de randomisation a été faite par Interactive Web-base Response System par bloc de 3 (1 lésion cible, 1 lésion cible et une lésion non cible, 2 lésions cibles). Stratification sur le diabète et le nombre de lésions traité
Méthode d'analyse des résultats	Deux populations sont définies pour l'analyse statistique : <u>Population ITT (Intention to Treat)</u> : population en intention de traiter définie par l'ensemble des patients randomisés dans l'étude quel que soit le traitement reçu <u>Population FAS (Full Analysis Set)</u> : population de l'étude qui a reçu le traitement de l'étude (ABSORB ou XIENCE) sur la lésion cible Pour le critère TLF, la comparaison entre les 2 groupes de patients a été réalisée sur la population ITT selon un test unilatéral (α=0,05). Les deux hypothèses testant la non-infériorité étaient les suivantes : – H0 : résultats ABSORB résultats XIENCE ≥ marge de non infériorité δ de 8,6% – H1 : résultats ABSORB - résultats XIENCE < marge de non infériorité δ de 8,6% L'analyse de non infériorité sur le critère secondaire principal de perte tardive de lumière intra-segment a été prévue avec une puissance de 98%
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	400 patients (266 dans le groupe ABSORB et 134 dans le groupe XIENCE Prime/Xpedition) 1 patient perdu de vue dans le groupe ABSORB et 1 patient perdu de vue dans le groupe XIENCE
Durée du suivi	Résultats à 1 an
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	ITT	<table><tr><th></th><th>ABSORB (N=266) (L= 275)</th><th>XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)</th><th>Test</th></tr><tr><td>Périprocédural</td><td>280</td><td>138</td><td></td></tr><tr><td>Succès de la technique (analyse sur la lésion)</td><td>271 (98,9%)</td><td>136 (99,3%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Succès de la procédure (analyse sur le patient)</td><td>259 (97,7%)</td><td>132 (98,5%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Durée de la procédure (min)</td><td>49,8±24,8</td><td>44,9±21,7</td><td>0,04</td></tr><tr><td>% de diamètre sténosé post-procédure (in-device)</td><td>11,8±7,4</td><td>7,1±8,0</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>Pré-dilatation par ballon</td><td>275 (100%)</td><td>137 (100%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Post-dilatation par ballon</td><td>226 (82,2%)</td><td>106 (77,4%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Pression du ballon utilisé (atm)</td><td>15,5±4,2</td><td>16,0±3,9</td><td>NS</td></tr><tr><td>Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm)</td><td>1,25±0,41</td><td>1,28±0,45</td><td>NS</td></tr><tr><td>Gain aigu d'aire luminale minimale (mm)</td><td>1,46±0,40</td><td>1,65±0,40</td><td><0,0001</td></tr></table>				ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	Test	Périprocédural	280	138		Succès de la technique (analyse sur la lésion)	271 (98,9%)	136 (99,3%)	NS	Succès de la procédure (analyse sur le patient)	259 (97,7%)	132 (98,5%)	NS	Durée de la procédure (min)	49,8±24,8	44,9±21,7	0,04	% de diamètre sténosé post-procédure (in-device)	11,8±7,4	7,1±8,0	<0,0001	Pré-dilatation par ballon	275 (100%)	137 (100%)	NS	Post-dilatation par ballon	226 (82,2%)	106 (77,4%)	NS	Pression du ballon utilisé (atm)	15,5±4,2	16,0±3,9	NS	Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm)	1,25±0,41	1,28±0,45	NS	Gain aigu d'aire luminale minimale (mm)	1,46±0,40	1,65±0,40	<0,0001
		ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	Test																																												
	Périprocédural	280	138																																													
	Succès de la technique (analyse sur la lésion)	271 (98,9%)	136 (99,3%)	NS																																												
	Succès de la procédure (analyse sur le patient)	259 (97,7%)	132 (98,5%)	NS																																												
	Durée de la procédure (min)	49,8±24,8	44,9±21,7	0,04																																												
	% de diamètre sténosé post-procédure (in-device)	11,8±7,4	7,1±8,0	<0,0001																																												
	Pré-dilatation par ballon	275 (100%)	137 (100%)	NS																																												
	Post-dilatation par ballon	226 (82,2%)	106 (77,4%)	NS																																												
	Pression du ballon utilisé (atm)	15,5±4,2	16,0±3,9	NS																																												
	Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm)	1,25±0,41	1,28±0,45	NS																																												
	Gain aigu d'aire luminale minimale (mm)	1,46±0,40	1,65±0,40	<0,0001																																												
		<table><tr><th></th><th>ABSORB (N=266) (L= 275)</th><th>XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)</th><th>Test</th></tr><tr><td>1 an</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Toute revascularisation</td><td>21 (7,9%)</td><td>9 (6,8%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie</td><td>13 (4,9%)</td><td>5 (3,8%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Décès toutes causes</td><td>2 (0,8%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Décès de causes cardiaques</td><td>0 (0,0%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>IDM</td><td>9 (3,4%)</td><td>3 (2,3%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée</td><td>7 (2,6%)</td><td>5 (3,8%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Thromboses de stent certaines et probables</td><td>4/262 (1,5%)</td><td>2/134 (1,5%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>tardive</td><td>1/262 (0,4%)</td><td>1 (0,8%)</td><td>NS</td></tr></table>				ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	Test	1 an				Toute revascularisation	21 (7,9%)	9 (6,8%)	NS	Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie	13 (4,9%)	5 (3,8%)	NS	Décès toutes causes	2 (0,8%)	0 (0,0%)	NS	Décès de causes cardiaques	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	IDM	9 (3,4%)	3 (2,3%)	NS	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	7 (2,6%)	5 (3,8%)	NS	Thromboses de stent certaines et probables	4/262 (1,5%)	2/134 (1,5%)	NS	tardive	1/262 (0,4%)	1 (0,8%)	NS				
		ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	Test																																												
	1 an																																															
Toute revascularisation	21 (7,9%)	9 (6,8%)	NS																																													
Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie	13 (4,9%)	5 (3,8%)	NS																																													
Décès toutes causes	2 (0,8%)	0 (0,0%)	NS																																													
Décès de causes cardiaques	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS																																													
IDM	9 (3,4%)	3 (2,3%)	NS																																													
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	7 (2,6%)	5 (3,8%)	NS																																													
Thromboses de stent certaines et probables	4/262 (1,5%)	2/134 (1,5%)	NS																																													
tardive	1/262 (0,4%)	1 (0,8%)	NS																																													
Effets indésirables	A 1 an	<table><tr><th></th><th>ABSORB 265</th><th>XIENCE 133</th><th></th></tr><tr><td>Décès/ tout IdM/toute revascularisation</td><td>26 (9,8%)</td><td>11 (8,3%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté)</td><td>16 (0,6%)</td><td>7 (5,3%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Décès cardiaque/Tout IdM</td><td>9 (3,4%)</td><td>3 (2,3%)</td><td>NS</td></tr></table>				ABSORB 265	XIENCE 133		Décès/ tout IdM/toute revascularisation	26 (9,8%)	11 (8,3%)	NS	Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté)	16 (0,6%)	7 (5,3%)	NS	Décès cardiaque/Tout IdM	9 (3,4%)	3 (2,3%)	NS																												
		ABSORB 265	XIENCE 133																																													
	Décès/ tout IdM/toute revascularisation	26 (9,8%)	11 (8,3%)	NS																																												
	Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté)	16 (0,6%)	7 (5,3%)	NS																																												
	Décès cardiaque/Tout IdM	9 (3,4%)	3 (2,3%)	NS																																												
Commentaires	• Essai sponsorisé par Abbott • Analyse intermédiaire à 1 an • Randomisation par système informatique • Essai en simple aveugle • Indépendance du comité d'adjudication des événements indésirables • Analyse en ITT réalisée en premier : 4,2% (11/265) vs 3,8% (5/133) RR : 1,10% (IC_{95%} [0,39-3,11], borne supérieure IC_{95%} =3,95 p_{non-inf} <0,0001). • Analyse as-treated : 4,2% (11/263) vs 3,7% (5/137), p_{non-inf} non mentionné • Marge de non-infériorité de 8,6%, large marge de non-infériorité justifiée pour garder une taille d'échantillon raisonnable (supplementary material)																																															