

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 octobre 2017

Faisant suite à la saisine de la Direction générale de la santé en date 15/02/2017 et à l'examen du 13/06/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 27/06/2017

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 10/10/2017.

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 2)

Indications revendiquées :	Traitement de l'insuffisance coronaire imputable à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives chez certains sous-groupes de patients à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou chez les patients diabétiques)
Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas de démontrer l'intérêt thérapeutique du dispositif ABSORB dans les indications revendiquées.

Données
analysées :

Depuis l'évaluation du 12 janvier 2016, les principales nouvelles données suivantes ont été analysées :

- L'étude ABSORB II menée dans 46 centres en Europe et en Nouvelle Zélande incluant 501 patients (334 groupe ABSORB *versus* 167 groupe XIENCE) et qui avait pour objectif de démontrer la supériorité du stent ABSORB sur le critère de vasomotricité et la non-infériorité sur le critère de perte tardive à 3 ans de suivi.
- L'étude AIDA menée dans 5 centres aux Pays-Bas incluant 1 845 patients (924 groupe ABSORB *versus* 921 groupe XIENCE) et qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du stent ABSORB sur le critère d'échec du vaisseau-cible à 2 ans de suivi.
- La méta-analyse de Mahmoud *et al.* portant sur les données à plus long terme des études ABSORB III (2 ans), ABSORB Japan (2 ans), ABSORB China (2 ans), ABSORB II (3 ans), AIDA (2 ans) et EVERBIO II (2 ans) incluant un total de 5 392 patients (3 166 groupe ABSORB *versus* 2 226 groupe XIENCE) et qui avait pour objectif d'évaluer à long terme l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB en comparaison aux stents de la gamme XIENCE.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Saisine de la Direction générale de la santé en date 15 février 2017 relative aux dispositifs ABSORB et ABSORB GT1 : demande de mise à jour de l'évaluation de ces dispositifs au regard des nouvelles données disponibles.

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. INDICATIONS REVENDIQUEES

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 compareur revendiqué est le **stent actif XIENCE V**.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système d'endoprothèse coronaire biorésorbable à élution d'évérolimus, 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). »

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

Dans son avis du 12/01/2016², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du système d'endoprothèse coronaire biorésorbable à élution d'évérolimus ABSORB, 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), en recommandant de limiter leur implantation à une population telle que sélectionnée dans les études cliniques ABSORB III et ABSORB JAPAN³. »

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 : évérolimus, 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'évérolimus au niveau de la paroi du vaisseau où il est implanté (80% à 30 jours ; 100% à 120 jours). La dose d'évérolimus 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

² Avis de la Commission du 12/01/2016 à ABSORB, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable. HAS ; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

³ Exclusion des 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

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'évérolimus), 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 ASSOCIES

Depuis avril 2009, deux arrêtés et un décret⁴ 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 47, 15/06/2017), 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

⁴Arrêté 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 22-05-2017]

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 22-05-2017]

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 02/06/2015⁵, 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 II⁶ (335 ABSORB *versus* 166 XIENCE) et EVERBIO II⁷ (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.

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'avaient pas suffi à démontrer l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB.

Dans son avis du 12/01/2016⁸, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant du stent ABSORB. Elle s'était basée sur les résultats de 2 études contrôlées randomisées de non-infériorité spécifique au stent ABSORB (ABSORB III et ABSORB Japan).

La Commission avait estimé que le stent ABSORB avait 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 était démontré sur une population sélectionnée (cf. critères d'exclusion ABSORB III et ABSORB Japan).

Lors de l'évaluation, les thromboses tardives de stent observées chez les patients traités avec ABSORB dans l'étude ABSORB III et la durée d'intervention plus importante avaient été soulignées.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Parmi l'ensemble des nouvelles données spécifiques fournies par le demandeur depuis l'avis du 12 janvier 2016, les éléments suivants n'ont pas été retenus :

- La publication de **Ortega-Paz et al.**⁹ porte sur une étude menée à partir des données rétrospectives du registre GHOST-EU. L'objectif de cette étude était de développer un

⁵ Avis de la Commission du 02/06/2015 relatif ABSORB, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable. HAS ; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁶ Serruys W, Chevalier B, Dudek D et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomized controlled trial. The Lancet Published online September 14, 2014

⁷ Puricel 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

⁸ Avis de la Commission du 12/01/2016 à ABSORB, endoprothèse coronaire (stent) enrobée d'évérolimus (produit actif pharmacologiquement) entièrement biorésorbable. HAS ; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁹ Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, Di Mario C et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. EuroIntervention. 2017 Apr 20;12:2110-2117.

modèle de scoring pour évaluer la qualité d'implantation du stent ABSORB. Compte tenu des faiblesses méthodologiques identifiées cette étude n'a pas été retenue.

- La publication de **Tanaka et al.**¹⁰ porte sur une étude menée prospectivement dans plusieurs centres en Italie. L'objectif de cette étude était d'étudier l'échec de la lésion-cible en utilisant une stratégie spécifique d'implantation du stent ABSORB dans une population de patients avec une forte prévalence de lésions complexes. Compte tenu des faiblesses méthodologiques identifiées et des indications des patients non superposables aux indications revendiquées, cette étude n'a pas été retenue.
- La publication de **Pluricel et al.**¹¹ porte sur une étude menée à partir de données rétrospectives. L'objectif de cette étude était d'étudier l'incidence des thromboses de stent chez des patients tout venants implantés avec le stent ABSORB. Compte tenu des faiblesses méthodologiques identifiées et d'études de plus haut niveau de preuve disponibles cette étude n'a pas été retenue.
- Les résultats de l'étude **TROFI II**, publiés par Sabaté et al.¹², ont été fournis. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée de non-infériorité en simple aveugle sur 216 patients SCA ST+. Elle porte sur des critères d'évaluation angiographiques. L'étude TROFI II fait partie des études incluses dans la méta-analyse de **Farag et al. 2016** retenue.
- Les résultats d'une **analyse en sous-groupe** de l'étude **ABSORB III**, présentés au congrès de l'*American College of Cardiology* 2017, portant sur l'influence du diamètre des vaisseaux traités par le stent ABSORB ont été fournis. Compte tenu du caractère post-hoc de cette analyse en sous-groupe et du format (présentation de congrès) non valide au regard des attentes de la Commission¹³, cet élément n'a pas été retenu.
- Les résultats d'une **analyse intermédiaire d'ABSORB IV** sans levée d'aveugle, présentés au congrès CRT 2017 ont été fournis. Compte tenu du format (présentation de congrès) non valide au regard des attentes de la Commission¹³ de cette analyse en sous-groupe, cet élément n'a pas été retenu.
- Les résultats de **4 registres Européens** (FRANCE ABSORB (registre Français), GABI-R (registre Allemand), REOARA (registre Espagnol), RAI (registre Italien)), présentés au congrès TCT 2016, ont été fournis. Compte tenu du format (présentation de congrès) non valide au regard des attentes de la Commission¹³ de cette analyse en sous-groupe, ces éléments n'ont pas été retenus.
- La méta-analyse de **Collet et al.**¹⁴ a été fournie. Cette méta-analyse a inclus les études contrôlées randomisées (7) ainsi que les études observationnelles (52) réalisées avec le stent ABSORB pour évaluer l'incidence des thromboses de stents. La limite majeure de cette méta-analyse réside dans l'absence de comparateurs et rend son interprétation délicate. D'autres méta-analyses de plus haut niveau méthodologiques étant disponibles, celle-ci n'a pas été retenue.

¹⁰ Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, Jabbour RJ, Sato K, Miyazaki T, Naganuma T et al. Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation strategy EuroIntervention. 2017 Feb 20;12:1730-1737.

¹¹ Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, Binder H et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 1;67:921-31.

¹² Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. Eur Heart J. 2016 Jan 14;37:229-40.

¹³ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf

¹⁴ Collet C, Asano T, Miyazaki Y, Tenekecioglu E, Katagiri Y, Sotomi Y et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur Heart J. 2017

Parmi l'ensemble des nouvelles données spécifiques fournies par le demandeur, depuis l'avis du 12 janvier 2016, les éléments suivants ont été retenus :

– Les études contrôlées randomisées

ABSORB II¹⁵ est une étude contrôlée randomisée en simple aveugle, réalisée dans 46 centres dans 15 pays en Europe, dont 5 centres en France, et en Nouvelle-Zélande. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ABSORB en comparaison aux stents de la gamme XIENCE chez des patients avec maladie ischémique due à des lésions de novo des artères coronaires natives. Deux critères de jugement principaux angiographiques ont été étudiés à 3 ans, la vasomotricité (analyse en supériorité) et la perte tardive (analyse en non-infériorité avec perte d'efficacité consentie fixée a priori à 0,14 mm). Au total, 501 patients ont été inclus, avec 335 patients dans le groupe ABSORB et 166 patients dans le groupe XIENCE.

A 3 ans, aucune différence sur les deux critères de jugement principaux n'a été mise en évidence entre le groupe ABSORB et le groupe XIENCE :

- Vasomotricité en mm : 0,047±0,109 *versus* 0,056±0,117 NS
- Perte tardive en mm : 0,37±0,45 *versus* 0,25±0,25 NS

Le taux d'infarctus du myocarde du vaisseau-cible a été retrouvé plus important dans le groupe ABSORB (23/325, 7%) par rapport au groupe XIENCE (2/161, 1%) (RR : 5,70 IC_{95%} [1,36 ; 23,87]) et le taux d'échec de la lésion-cible lié au dispositif (critère composite : décès cardiaque, revascularisation de la lésion-cible cliniquement documentée, IdM du vaisseau-cible) a été doublé dans le groupe ABSORB (37/325, 10%) par rapport au groupe XIENCE (8/161, 5%) (RR : 2,11 IC_{95%} [1,00 ; 1,11]).

Des thromboses de stent certaines et probables (>365 jours) ont été rapportées dans le groupe ABSORB (6/329, 2%). Aucune thrombose n'a été rapportée dans le groupe XIENCE.

L'ensemble des critères de jugements secondaires sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

Cette étude apporte des informations sur l'efficacité à moyen terme (3 ans) du stent ABSORB par comparaison au stent XIENCE. Sur les critères angiographiques étudiés (vasomotricité et perte tardive), la supériorité pour le premier critère et la non-infériorité pour le second critère ne sont pas démontrées. A 3 ans, 6 thromboses de stent tardives (>365 jours) sont observées dans le groupe ABSORB de cette étude.

ABSORB China¹⁶ est une étude contrôlée randomisée de non-infériorité en ouvert, réalisée dans 24 centres en Chine. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité (critères angiographiques) et la sécurité clinique du stent ABSORB par comparaison au stent XIENCE V chez des patients avec cardiopathie ischémique due à des lésions de novo (max 2) d'artères coronaires. Le critère de jugement principal était la perte tardive intra-segment à 1 an. La perte d'efficacité consentie a été fixée a priori à 0,15 mm.

Au total, 480 patients ont été inclus, avec 241 dans le groupe ABSORB et 239 dans le groupe XIENCE V.

A 1 an, l'analyse en PTE (~ per protocole) rend compte d'une perte tardive de 0,19±0,38 mm dans le groupe ABSORB versus 0,13±0,38 mm dans le groupe XIENCE V (Différence = 0,06

¹⁵ Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial Lancet. 2016 Nov 19;388:2479-2491.

¹⁶ 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]

et $IC_{97,5\%}$ 0,14]). La borne supérieure de l' $IC_{97,5\%}$ est inférieure au seuil de non-infériorité fixé a priori ($p=0,01$). L'analyse a été confirmée en population ITT.

L'ensemble des 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 par comparaison au stent XIENCE V. Sur le critère angiographique étudié à 1 an (perte tardive intra-segment), la non-infériorité est démontrée mais la perte d'efficacité consentie ne s'accompagne d'aucun bénéfice sur un autre critère clinique à 1 an de suivi.

ABSORB III¹⁷ est une étude contrôlée randomisée de non-infériorité, réalisée dans 202 sites aux USA et en Australie. 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. 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 $IC_{97,5\%}$ 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 $IC_{97,5\%}$ 4,35%]). La borne supérieure de l' $IC_{97,5\%}$ est inférieure au seuil de non-infériorité fixé ($p=0,0183$).

Le rapport d'étude entre 1 et 2 ans¹⁸ fournit des données sur l'évolution du TLF entre 1 et 2 ans. Il rend compte d'une évolution entre 1 et 2 ans de 3,7% dans le groupe ABSORB versus 2,5% dans le groupe XIENCE (Différence de 1,13% et $IC_{95\%}$ [-0,61 ; 2,64]).

L'évolution du taux de thromboses de stent avérées est également rapportée : 0,39% dans le groupe ABSORB versus 0% dans le groupe XIENCE (Différence de 0,39 et $IC_{95\%}$ [-0,23 ; 0,92]).

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 + évolution entre 1 et 2 ans) 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 mise en perspective avec un gain potentiel sur un autre critère.

A 1 an, 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 ($42,2 \pm 23,1$ min vs $38,3 \pm 20,9$ 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. Dans l'essai de

¹⁷ 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.

¹⁸ Rapport d'étude interne ABBOTT

non-infériorité, l'analyse en ITT favorise l'hypothèse testée et l'analyse per-protocole est conservatrice. Les populations ITT et PTE ont été définies a priori dans le protocole. La population « as-treated » a été définie a posteriori. Les références de stent XIENCE utilisées dans cette étude ne sont pas mentionnées.

La présentation du rapport clinique sous un format « évolution des paramètres entre 1 et 2 ans » ne permet pas d'interpréter les résultats à 2 ans.

AIDA (The Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy All Comers Trial)¹⁹ est étude contrôlée randomisée de non infériorité en simple aveugle menée chez 1 845 patients ayant une intervention coronarienne percutanée. L'objectif de l'étude était de comparer les performances du stent ABSORB aux stents de la gamme XIENCE.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec du vaisseau-cible à 2 ans. Il s'agit d'un critère composite défini par le décès cardiaque, l'infarctus du myocarde lié au vaisseau-cible ou la revascularisation du vaisseau-cible. La marge de non-infériorité a été fixée initialement à 3,3% puis revue en cours de protocole à 4,5% suite aux résultats publiés de l'étude ABSORB III. Le comité de surveillance et de sécurité de l'étude a demandé en Novembre 2016 une analyse anticipée des résultats pour raison de sécurité. L'hypothèse de non-infériorité n'a donc pas été testée.

Au total, 1 845 patients ont été inclus entre août et décembre 2015, avec 924 patients dans le groupe ABSORB et 921 patients dans le groupe XIENCE.

A 2 ans, l'analyse du taux d'échec du vaisseau-cible ne montre pas de différence entre les deux groupes (11,7% dans le groupe ABSORB *versus* 10,7% dans le groupe XIENCE - HR 1,12 [0,85;1,48]). Le taux de thromboses rapporté est plus important dans le groupe ABSORB (3,5%) *versus* le groupe XIENCE (0,9%), $p < 0,001$.

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

Cette étude apporte des informations sur l'efficacité du stent ABSORB à court terme (2 ans) en comparaison aux stents de la gamme XIENCE. L'hypothèse de non-infériorité n'a pas été testée compte tenu de l'analyse anticipée demandée par le comité de surveillance et de sécurité.

– Les méta-analyses

La méta-analyse de Farag et al.²⁰ publiée en 2016 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB en comparaison aux stents de la gamme XIENCE.

Une recherche systématique a été effectuée dans les bases de données Medline, Embase, Scopus et la Cochrane librairie jusqu'à 2015 sans restriction de langage. La sélection des études a été réalisée par deux évaluateurs indépendants. Les études sélectionnées ont été d'une part les études contrôlées randomisées et d'autre part les études observationnelles et les registres, conduisant à la réalisation de 2 analyses indépendantes.

Les critères de jugement recherchés ont été la mortalité, les infarctus du myocarde, la revascularisation du vaisseau-cible, la perte de lumière tardive.

¹⁹ Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J et al. AIDA Investigators. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. N Engl J Med. 2017 Mar 29

²⁰ Farag M, Spinkthakis N, Gorog DA, Prasad A, Sullivan K, Akhtar Z et al. Use of bioresorbable vascular scaffold: a meta-analysis of patients with coronary artery disease. Open Heart. 2016 Aug 25;3:e000462.

Analyse des études contrôlées randomisées

Six (6) études contrôlées randomisées incluant 3 138 patients ont été retenues. Les caractéristiques des 6 études sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	ABSORB II 2015	ABSORB III 2015	ABSORB China 2015	ABSORB Japan 2015	EVERBIO II 2015	TROFI II 2016
Patient, n	501	2008	480	400	238	191
Stents						
Absorb	335	1322	241	266	78	95
Xience	166	686	239	134	160	96
Homme (%)	77	70	72	77	79	82
Age moyen	61	63	57	67	65	59
Suivi	24	12	12	19	9	6
Critère de jugement principal	Angio	TLF	Angio	TLF	Angio	Angio

Les résultats sur les critères principaux recherchés pour cette méta-analyse des études contrôlées randomisées sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal	ABSORB	XIENCE	OR [IC95%]	I ²
Mortalité	22/2324	12/1469	1,29 [0,43 ; 3,83]	23%
Infarctus du myocarde	125/2324	50/1469	1,36 [0,97 ; 1,91]	0%
Revascularisation du vaisseau-cible	113/2324	72/1469	1,15 [0,83 ; 1,59]	0%
Thromboses				
Toutes thromboses	32/2309	7/1462	2,14 [1,01 ; 4,53]	0%
Thromboses définies	27/2309	6/1462	2,11 [0,92 ; 4,88]	0%

Analyse des études dites « en vie réelle »

Six (6) registres incluant 1845 patients ont été retenus. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Mattesini et al.	Gori et al.	Sato et al.	Cortese et al.	BVS examination	Costopoulos et al.
Patient, n	73	253	192	563	580	184
Stents						
Absorb	35	150	96	122	290	92
Xience	38	103	96	441	290	92
Homme (%)	79	72	89	78	80	87
Age moyen	62	62	66	59 (médiane)	57	63
Suivi	8	6	12	8 (médiane)	12	6

Les résultats sur les critères principaux recherchés pour cette méta-analyse des registres observationnels sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal	ABSORB	XIENCE	OR [IC95%]	I ²
Mortalité	9/689	20/964	0,64 [0,27 ; 1,48]	0%
Infarctus du myocarde	26/689	25/964	1,37 [0,77 ; 2,43]	0%
Revascularisation du vaisseau-cible	23/635	43/947	0,85 [0,49 ; 1,49]	0%
Thromboses				
Toutes thromboses	15/785	17/1060	1,21 [0,58 ; 2,51]	0%
Thromboses définies	12/785	14/1060	1,27 [0,58 ; 2,82]	0%

La méta-analyse sur les études contrôlées randomisées apporte des informations sur l'efficacité du stent ABSORB à court terme en comparaison aux stents de la gamme XIENCE. Elle met en lumière la problématique observée sur le taux de thromboses de stent.

La méta-analyse d'études observationnelles ne prémunit pas des biais connus des études observationnelles, les résultats doivent donc être interprétés en tenant compte de toutes les limites de ce type d'études.

La **méta-analyse en réseau de Kang et al.**²¹ publiée en 2016 avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du stent ABSORB par comparaison indirecte avec des stents à élution de principe actif de différentes gammes (paclitaxel, sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, etc.) et des stents nus.

Une recherche systématique a été effectuée dans plusieurs bases de données (Pubmed, Embase, Cochrane library et sur des sites internet (clinicaltrialsresults, cardiosource, crtonline etc.) du début de la création de ces bases, jusqu'à décembre 2015. Une restriction à la langue anglaise a été choisie. La revue systématique a été complétée par une recherche manuelle. La sélection des études a été réalisée par deux évaluateurs indépendants. L'extraction des données a été faite par un seul évaluateur, vérifiée par le second évaluateur. Les équations de recherches des études ont été fournies.

Les études sélectionnées ont été les études contrôlées randomisées comparant 2 ou plus de stents coronariens.

Le critère de jugement principal de sécurité correspond à la survenue de thromboses (certaines et probables). Le critère de jugement principal d'efficacité inclut la revascularisation du vaisseau-cible et la revascularisation de la lésion-cible à 1 an. Le modèle utilisé est de type inférence Bayésienne. Au total, 147 études incluant 126 526 patients ont été retenues.

Pour le critère de jugement principal de sécurité, tous les stents contemporains à élution de principe actif sont supérieurs aux stents nus en termes de taux de thromboses de stent probables et certaines à 1 an à l'exception du stent ABSORB et du stent à élution de paclitaxel.

Pour le critère de jugement principal d'efficacité, tous les stents à élution de principe actif incluant le stent biorésorbable montrent moins de revascularisation du vaisseau-cible et de revascularisation de la lésion-cible que les stents nus.

Cette méta-analyse en réseau apporte des informations sur l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB à 1 an par comparaison indirecte aux stents nus et aux stents actifs. Dans les méta-analyses en réseau le biais de publication ne peut être exclu.

L'analyse de cette étude est présentée ci-après.

La **méta-analyse de Mahmoud et al.**²² avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du stent ABSORB en comparaison aux stents de la gamme XIENCE. Cette méta-analyse publiée en **mai 2017** présente l'intérêt de porter sur des données **au-delà de 1 an** en incluant notamment les résultats **ABSORB III** à 2 ans, **ABSORB Japan** à 2 ans, **ABSORB China** à 2 ans, **ABSORB II** à 3 ans, **EVERBIO** à 2 ans et les résultats de l'**étude AIDA**.

Une recherche systématique a été effectuée dans la base de données Medline jusqu'en avril 2017 sans restriction de langage. La méta-analyse a été enregistrée dans la base PROSPERO (CRD42015029516). La sélection des études et l'extraction des données ont été réalisées par deux évaluateurs indépendants. Les études sélectionnées ont été les études contrôlées randomisées incluant des patients avec une pathologie coronaire

²¹ Kang SH, Chae IH, Park JJ, Lee HS, Kang DY, Hwang SS et al. Stent Thrombosis With Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds: Evidence From a Network Meta-Analysis of 147 Trials. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Jun 27;9:1203-12.

²² Mahmoud AN, Barakat AF, Elgendy AY, Schneibel E, Mentias A, Abuzaid A et al. Long-Term Efficacy and Safety of Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Circ Cardiovasc Interv. 2017;10: e005286.

obstructive devant avoir une angioplastie coronaire avec stent ABSORB ou un stent de la gamme XIENCE.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'échec de la lésion-cible (critère composite défini par le décès cardiaque, infarctus du myocarde du vaisseau-cible et revascularisation de la lésion-cible cliniquement documentée).

Le critère de jugement principal de sécurité était les thromboses de stents tardives et très tardives (minimum au-delà d'1 an).

Six (6) études incluant au total 5 392 patients (3 166 patients implantés avec le stent ABSORB et 2 226 patients implantés avec le stent de la gamme XIENCE) ont été retenues.

Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	AIDA	ABSORB III	ABSORB China	ABSORB Japan	ABSORB II	EVERBIO II
Année de publication	2017	2017	2015	2016	2016	2015
Patient, n (ABSORB/XIENCE)	924/921	1 322/686	241/239	266/134	335/166	78/80
Homme (%)	73/76	71/70	72/73	79/74	76/80	80/80
Age moyen	64/64	64/64	57/58	67/67	62/61	65/65
Suivi en mois	23	25	24	24	36	24
Critère de jugement principal	TLF	TLF	Angio	TLF	Angio	Angio

L'ensemble des analyses sur les critères de jugement primaire d'efficacité et de sécurité sont synthétisés dans le tableau ci-dessous :

Critère d'efficacité	ABSORB	XIENCE	RR [IC95%]	I ²
TLF = Critère de jugement principal	11,4% [8,0-14,8]	7,7% [5,5-9,9]	1,33 [1,11-1,58]	0
IdM du vaisseau-cible	4,9% [3,1-6,7]	2,6% [1,0-4,1]	1,65 [1,26-2,17]	0
TLR documenté	5,5% [4,3-6,8]	3,6% [2,2-4,9]	1,39 [1,08-1,78]	0
Décès cardiaque	0,9% [0,5-1,4]	1,7% [1,1-2,3]	0,75 [0,48-1,18]	0
Décès toute cause	1,7% [0,8-2,7]	3,0% [0,8-5,3]	0,79 [0,48-1,30]	
				18
Critères de sécurité				
Thromboses de stent (probables et certaines) = Critère de jugement principal	2,1% [1,3-3,0]	0,8% [0,4-1,3]	3,22 [1,89-5,49]	0
Thromboses très tardives	0,8% [0,3-1,3]	0,2% [0,03-0,8]	4,78 [1,66-13,80]	0

Une analyse de sensibilité a été menée en excluant l'étude monocentrique EVERBIO II. Les résultats restent les mêmes :

- Pour le critère de jugement d'efficacité → TLF : RR=1,33 [1,11-1,60]
- Pour le critère de jugement de sécurité → Thromboses probables et certaines : RR=3,23 [1,88-5,54]

Cette méta-analyse apporte des informations sur l'efficacité et la sécurité du stent biorésorbable ABSORB à plus long terme (>1 an). La puissance statistique obtenue au moyen de cette méta-analyse rend compte d'un taux plus important d'échec de la lésion-cible avec le stent ABSORB par rapport aux stents de la gamme XIENCE. Les taux de thromboses très tardives restent en défaveur du stent ABSORB.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS 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.

Dans l'étude ABSORB III publiée, 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%}]
Evénement cardiaques majeurs (MACE)	113/1313 8,6%	47/677 6,9%	1,66 [-0,92;4,01]
Thrombose de stent certaines et probables	20/1301 (1,54%)	5/675 (0,74%)	0,80 [-0,3 ;1,72]
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]
Echec de la lésion-cible	102/1313 7,8%	41/677 6,1%	1,71 [-0,74;3,93]

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les stents ABSORB et ABSORB GT1 font l'objet d'une surveillance spécifique par l'ANSM. Une information de sécurité a été diffusée par ABBOTT en décembre 2015. Celle-ci comportait des recommandations visant à optimiser la technique d'implantation du stent, notamment à l'aide d'une post-dilatation systématique à haute pression et lorsque cela est possible, un contrôle du déploiement du stent par imagerie intravasculaire. En complément, une nouvelle information de sécurité a été diffusée en juillet 2016. Elle vise à restreindre la plage des lésions coronaires cibles. Enfin en mars 2017, Abbott a décidé d'encadrer davantage l'implantation d'ABSORB en Europe à travers la mise en place d'un registre. Dans l'intervalle, seuls 5 centres participant à une étude clinique internationale continuent d'implanter des stents ABSORB en France.

Les données de matériovigilance sont transmises semestriellement auprès de l'ANSM. Lors du dernier rapport transmis par ABBOTT le 2 février 2017, couvrant la période du 1^{er} juillet 2016 au 31 décembre 2016, [REDACTED] endoprothèses ABSORB/ABSORB GT1 ont été vendues au niveau mondial, dont [REDACTED] en Europe et [REDACTED] en France.

Le détail des principaux événements indésirables est rapporté ci-après.

EN EUROPE

Type d'événement	Nombre d'événement
Thromboses	85
Traitement non-chirurgical additionnel	80
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	68
Angor	42
Infarctus du myocarde	33
Sténose	28
Traitement médical complémentaire	24
Dissection intinale	13
Décès	12
Anévrisme	11
Arrêt cardiaque	9
Modification ECG	8
Fibrillation ventriculaire	7

EN FRANCE

Type d'événement	Nombre d'événement
Traitement non-chirurgical additionnel	6
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	5
Thromboses	5
Sténose	3
Prolapsus	2
Angor	2
Dissection intinale	1
Infarctus du myocarde	1

Au total, depuis la dernière évaluation de janvier 2016, les résultats de l'étude ABSORB II à 3 ans ont été rendus publics. Dans cette étude, les critères de jugement principaux de vasomotricité et de perte tardive ne sont pas atteints et les données de sécurité à long terme rendent compte d'un taux d'infarctus du myocarde et de thromboses très tardives plus important dans le groupe de patients traités avec ABSORB.

L'étude AIDA rapporte une absence de différence entre le groupe traité par ABSORB et le groupe traité par un stent de la gamme XIENCE sur le taux d'échec du vaisseau-cible à 2 ans (11,7% groupe ABSORB versus 10,7% groupe XIENCE – HR 1,12 [0,85 ; 1,48]). Le taux de thromboses probables et certaines est rapporté plus important dans le groupe ABSORB (3,5%) par rapport au groupe XIENCE (0,9%), $p < 0,001$. Il est observé 10 thromboses très tardives (> 1 an) dans le groupe ABSORB versus 2 dans le groupe XIENCE.

Les études ABSORB III, ABSORB JAPAN et AIDA rendent compte d'une durée d'intervention plus importante dans le groupe ABSORB par rapport au groupe XIENCE (respectivement $42,2 \pm 23,1$ min vs $38,3 \pm 20,9$ min, $p < 0,001$ et $49,8 \pm 24,8$ min vs $44,9 \pm 21,7$, $p = 0,04$ et 49 ± 26 min vs 44 ± 23 , $p < 0,001$).

Les méta-analyses fournies corroborent les problématiques des thromboses observées dans les études contrôlées randomisées.

La méta-analyse de mai 2017 portant sur des données à plus long terme montrent que le stent ABSORB est associé à une plus forte incidence de taux d'échec de la lésion-cible par rapport aux stents de la gamme XIENCE et à une plus forte incidence de taux de thromboses notamment très tardives (>365 jours).

Enfin, des données robustes sur l'impact à long terme des nouvelles recommandations d'implantation du stent ABSORB (procédure PSP) sont manquantes, tant en termes d'efficacité que de sécurité, notamment sur les thromboses de stent très tardives (>365 jours).

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 pronostic²³. 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 optimal²³.
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 sublinguale²³.
- Les procédures de revascularisation :
 - La thrombolyse :
La thrombolyse est une revascularisation pharmacologique. Administrée par voie intraveineuse, elle est une des stratégies de reperfusion précoce chez les patients ayant un syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST.
 - L'angioplastie coronaire :
L'angioplastie coronaire est une technique percutanée de dilatation/recanalisation de lésions sténosantes au niveau des coronaires. Elle est toujours précédée par une phase diagnostic (coronarographie) afin de localiser la ou les sténose(s) à traiter.
 - Le pontage aorto-coronarien :
Le pontage aorto-coronarien à cœur fermé est une chirurgie de revascularisation qui se pratique souvent sous circulation extracorporelle. Dans certains cas, elle peut être faite à cœur battant. L'artère mammaire interne est utilisée dans la très grande majorité des cas en tant que greffon pédiculé contrairement aux greffons de la veine saphène (dits greffons veineux).

Maladie coronarienne stable (angor stable)

Le traitement de première intention de l'angor stable comprend d'une part des mesures de prévention secondaire comme chez tout coronarien et d'autre part un traitement médical optimal^{24,25}.

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^{24,25}.

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

²³ 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]

²⁴ 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]

²⁵ ESC Guidelines. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal 2006 27, 1341-1381.

être privilégiée, et c'est le plus souvent le pontage coronaire²⁴. 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 2007²⁶ et de la société européenne de cardiologie en 2007²⁷, 2011²⁸, 2012²⁹ et 2015³⁰.

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)²⁶.

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 ballonnet²⁶.

En cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indication à la fibrinolyse ou de doute diagnostique, l'angioplastie est recommandée en première intention²⁶.

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^{26,29}.

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)^{26,29}.

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

²⁶ 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]

²⁷ ESC Guidelines. Guidelines on the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal 2007; 28: 1598-1660.

²⁸ 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.

²⁹ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012; 33: 2569-1619.

³⁰ ESC Guidelines. Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2015

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^{27,28}.

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^{28,31}.

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^{26,28}.

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 lésionnelles³².

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.

Au vu de l'ensemble des données disponibles, la Commission estime que l'intérêt du dispositif ABSORB en termes d'efficacité et de sécurité à long terme est remis en cause.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission ne trouve pas d'intérêt thérapeutique au stent ABSORB dans les indications revendiquées.

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.

³¹ ACC AHA Guidelines. Appropriateness criteria for coronary revascularisation. J Am Coll Cardiol. 2009 ; 53 : 530-533

³² 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]

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance coronaire est une maladie fréquente :

- les données issues des 3 registres français³³ 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 ans³⁴. 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 ABSORB répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du stent ABSORB ne pouvant être établi dans les indications revendiquées, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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

³³ Ducimetière P et al. Surveillance de la pathologie coronaire en France : l'après MONICA. BEH 2006 ; 8-9 : 61-68.

³⁴ Lecarpentier Y et al. Les maladies cardiaques : l'état des lieux. ADSP 2008 (63) :22-41

ANNEXE I

RESUME TABULE - ETUDES CONTROLEES RANDOMISEES

Référence	ABSORB II Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A <i>et al.</i> A Bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2015; 385 : 43-54. Diletti R, Serruys PW, Tarroq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K <i>et al.</i> ABSORB II randomized controlled trial. A clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions : rational and design study. <i>Am Heart J</i> 2012; 164 : 654-63. Abbott Vascular. Clinical investigation plan 10-393. ABSORB II randomized controlled trial.version 3.0.12 July 2013. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ <i>et al.</i> Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial <i>Lancet.</i> 2016 Nov 19;388:2479-2491.
Type de l'étude	Essai contrôlée randomisé, multicentrique, en simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement de novembre 2011 à juin 2013. Suivi prévu par le protocole jusqu'à 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité d'un stent totalement biorésorbable à l'évérolimus comparé à un stent métallique non résorbable à l'évérolimus dans le traitement de la maladie ischémique due à des lésions <i>de novo</i> des artères coronaires natives.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> Patients âgés entre 18 et 85 ans ; - avec preuve d'ischémie myocardique, éligibles à la chirurgie de pontage, atteints d'angor stable, instable ou avec une ischémie silencieuse (preuve ischémique clinique et / ou test fonctionnel positif) ; - due à 1 ou 2 lésions <i>de novo</i> situées dans des vaisseaux majeurs épicardiques natifs différents avec une sténose de plus de 50 % (longueur de lésion <48 mm et diamètre de référence entre 2,25 et 3,8 mm); - éligibles à la revascularisation, candidats au pontage. <u>Critères de non-inclusion</u> Allergie connue aux traitements administrés dans l'étude, phase aiguë de l'infarctus du myocarde, tronc commun, lésion aorto-ostiale, lésion cible située à moins de 2 mm de la naissance de l'IVA proximale et de la circonflexe gauche, lésion de bifurcation, occlusion totale, lésion tortueuse angulée ou calcifiée, thrombus, resténose, brachythérapie, arythmie, fraction d'éjection ventriculaire <30%, transplantation, espérance de vie limitée, risque hémorragique, angioplastie (programmée moins de 2 ans après la procédure - non programmée avant la procédure moins de 6 mois avant dans le vaisseau cible ou moins de 1 mois avant hors vaisseau cible), chirurgie programmée dans les 2 ans après la procédure, traitements immunosuppresseurs, anticoagulants au long cours, risque hémorragique, antécédent d'accident vasculaire cérébral de moins de 6 mois, insuffisance rénale, grossesse, participation à une autre étude du même type dans les 3 ans après la procédure.
Cadre et lieu de l'étude	46 centres en Europe (dont 5 centres en France) et en Nouvelle-Zélande (2 centres).
Produits étudiés	Stent biorésorbable enrobé d'évérolimus (ABSORB) <i>versus</i> stent non résorbable enrobé d'évérolimus (XIENCE). Diamètres de stents utilisés de 2,5 à 3,5 mm ; longueurs de stents de 12 à 28 mm.
Critères de jugement principaux	Vasomotricité = Différence de diamètre luminal moyen avant/après utilisation des dérivés nitrés à partir de l'angiogramme à 3 ans (supériorité) Perte tardive = Différence entre le diamètre luminal minimal entre l'angiogramme à 3 ans et celui post intervention après utilisation des dérivés nitrés (non-infériorité)
Principaux critères de jugement secondaires	Critères angiographiques (aire luminale, aire de la plaque, aire de la plate-forme). Critères cliniques évalués à 6 mois et tous les ans jusqu'à 3 ans: - Echec de la lésion cible lié au dispositif (décès cardiaque, Infarctus du Myocarde (IDM) attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) ; - Evénements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée) ; - Echec du vaisseau cible (décès cardiaques, IDM, revascularisations du vaisseau cible cliniquement documentées); - Critère composite orienté vers la patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations); - Revascularisations (de la lésion, du vaisseau cible, en dehors de la cible); - Décès (toutes causes et de cause cardiaque); - IDM (attribuable ou non avec le vaisseau cible); - Décès de cause cardiaques et IDM ; - Thromboses de stent (certaines, probables ou possibles selon la définition de l'Academic Research Consortium³⁵) ; - Succès de la technique (délivrance, déploiement du 1^{er} stent posé au niveau de la lésion cible et retrait du système de délivrance avec une sténose résiduelle de moins de 50% quantifiée par l'angiographie) ; - Succès de la procédure (succès de la technique sans survenue d'événements cardiaques majeurs dans les 7 jours après

³⁵ Définition Academic Research Consortium - 3 types de thromboses : 1) certaines : prouvées à la coronarographie alors que celle-ci avait été motivée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, ou à l'autopsie ; 2) probables : tout décès inexpliqué dans les 30 jours et tout infarctus dans le territoire du stent sans confirmation angiographique quel que soit le délai après la procédure ; 3) possibles : tout décès inexpliqué, survenant plus de 30 jours après l'implantation.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	l'interven ion). – Qualité de vie (SF-12 et « Seattle angina questionnaire »)																																																
Taille de l'échantillon	Nombre de sujet nécessaire : 334 vs 167 patients par bras et 260 vs 130 lésions pour atteindre une puissance de 90 % avec une erreur de type I à 0,05 et afin de prendre en compte les déviations majeures au protocole (29% estimé) et les lésions doubles (10% de patients).																																																
Méthode de randomisation	Informatisée (2 :1), stratifiée sur le diabète et le nombre de lésions cibles planifiées																																																
Méthode d'analyse des résultats	Critères principaux: Analyse en per protocole et en intention de traiter Vasomotricité : Test de supériorité bilatéral: Perte tardive : Test de non infériorité bilatéral : marge de non-infériorité ou perte d'efficacité consentie fixée a priori à 0,14 mm. Critères secondaires : Analyse en intention de traiter. Analyse en sous-groupes prévues au protocole : Diabète, âge, lésions pluritronculaires																																																
RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	501 patients inclus (335 patients avec 364 lésions groupe ABSORB vs 166 patients avec 182 lésions groupe XIENCE) A 3 ans de suivi : 313 patients avec 298 lésions groupe ABSORB vs 155 patients avec 151 lésions groupe XIENCE																																																
Durée de suivi	Suivi clinique des patients à 1, 6 mois par visite médicale et tous les ans jusqu' à 5 ans Suivi angiographique chez tous les pa ients avant, après implantation et à 3 ans Suivi tomographique à 3 ans Suivi par questionnaire «SF-12 et Seattle Angina Questionnaires » avant implantation, à 6 mois et tous les ans jusqu' à 5 ans																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients* <table><tr><th></th><th>ABSORB (N=335)</th><th>XIENCE (N=166)</th></tr><tr><td>Age (moy±sd, ans)</td><td>61,5±10,0</td><td>60,9±10,0</td></tr><tr><td>Diabète (%)</td><td>80/332 (24%)</td><td>40/166 (24%)</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>68/335 (20%)</td><td>37/166 (22%)</td></tr><tr><td>Angor stable (%)</td><td>214/335 (64%)</td><td>107/166 (64%)</td></tr><tr><td>Ischémie silencieuse (%)</td><td>42/335 (13%)</td><td>19/166 (11%)</td></tr><tr><td>Antécédents (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Intervention cardiaque sur le vaisseau cible</td><td>14/120 (12%)</td><td>5/56 (9%)</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde (IDM)</td><td>93/335 (28%)</td><td>48/166 (29%)</td></tr><tr><td>Atteinte monotronculaire (%)</td><td>278/335 (83%)</td><td>141/166 (85%)</td></tr><tr><td>Plus de 2 lésions traitées (%)</td><td>29/335 (9%)</td><td>16/166 (10%)</td></tr><tr><td>Calcification modérée à sévère (%)</td><td>46/363 (13%)</td><td>28/184 (15%)</td></tr></table> Caractéristiques lésionnelles <table><tr><th></th><th>ABSORB (N=364)</th><th>XIENCE (N=182)</th></tr><tr><td>Longueur stentée (moy±sd, mm)</td><td>13,8 ± 6,5</td><td>13,8 ± 6,6</td></tr><tr><td>Longueur de la lésion obstruée (moy±sd, mm)</td><td>21,1 ± 8,8</td><td>20,9 ± 7,4</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau de référence</td><td>2,59 ± 0,38</td><td>2,63 ± 0,40</td></tr></table> entre les 2 groupes p>0,05 Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + clopidogrel (75 mJ) ou prasugrel (10 mg /J) ou ticagrelor (2x75 mg/J) au moins 6 mois. A 1 an, 275 (83%) vs 138 (83%) sont sous bithérapie; p>0,05		ABSORB (N=335)	XIENCE (N=166)	Age (moy±sd, ans)	61,5±10,0	60,9±10,0	Diabète (%)	80/332 (24%)	40/166 (24%)	Angor instable	68/335 (20%)	37/166 (22%)	Angor stable (%)	214/335 (64%)	107/166 (64%)	Ischémie silencieuse (%)	42/335 (13%)	19/166 (11%)	Antécédents (%)			Intervention cardiaque sur le vaisseau cible	14/120 (12%)	5/56 (9%)	Infarctus du myocarde (IDM)	93/335 (28%)	48/166 (29%)	Atteinte monotronculaire (%)	278/335 (83%)	141/166 (85%)	Plus de 2 lésions traitées (%)	29/335 (9%)	16/166 (10%)	Calcification modérée à sévère (%)	46/363 (13%)	28/184 (15%)		ABSORB (N=364)	XIENCE (N=182)	Longueur stentée (moy±sd, mm)	13,8 ± 6,5	13,8 ± 6,6	Longueur de la lésion obstruée (moy±sd, mm)	21,1 ± 8,8	20,9 ± 7,4	Diamètre du vaisseau de référence	2,59 ± 0,38	2,63 ± 0,40
	ABSORB (N=335)	XIENCE (N=166)																																															
Age (moy±sd, ans)	61,5±10,0	60,9±10,0																																															
Diabète (%)	80/332 (24%)	40/166 (24%)																																															
Angor instable	68/335 (20%)	37/166 (22%)																																															
Angor stable (%)	214/335 (64%)	107/166 (64%)																																															
Ischémie silencieuse (%)	42/335 (13%)	19/166 (11%)																																															
Antécédents (%)																																																	
Intervention cardiaque sur le vaisseau cible	14/120 (12%)	5/56 (9%)																																															
Infarctus du myocarde (IDM)	93/335 (28%)	48/166 (29%)																																															
Atteinte monotronculaire (%)	278/335 (83%)	141/166 (85%)																																															
Plus de 2 lésions traitées (%)	29/335 (9%)	16/166 (10%)																																															
Calcification modérée à sévère (%)	46/363 (13%)	28/184 (15%)																																															
	ABSORB (N=364)	XIENCE (N=182)																																															
Longueur stentée (moy±sd, mm)	13,8 ± 6,5	13,8 ± 6,6																																															
Longueur de la lésion obstruée (moy±sd, mm)	21,1 ± 8,8	20,9 ± 7,4																																															
Diamètre du vaisseau de référence	2,59 ± 0,38	2,63 ± 0,40																																															
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td>Analyse de supériorité</td><td>ABSORB (N=258) (L=258)</td><td>XIENCE (N=130) (L=130)</td><td>Test sup</td></tr><tr><td>Vasomotricité en mm</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Différence de diamètre luminal moyen avant/après utilisation des dérivés nitrés à partir de l'angiogramme à 3 ans</td><td>0,047 ± 0,109</td><td>0,056 ± 0,117</td><td>NS</td></tr></table> <table><tr><td>Analyse de non-infériorité</td><td>ABSORB (N=298) (L=298)</td><td>XIENCE (N=151) (N=151)</td><td>Test Non-inf</td></tr><tr><td>Perte tardive en mm</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>(Différence entre le diamètre luminal minimal entre l'angiogramme à 3 ans et celui post intervention après utilisation des dérivés nitrés)</td><td>0,37±0,45</td><td>0,25±0,25</td><td>NS</td></tr></table>	Analyse de supériorité	ABSORB (N=258) (L=258)	XIENCE (N=130) (L=130)	Test sup	Vasomotricité en mm				Différence de diamètre luminal moyen avant/après utilisation des dérivés nitrés à partir de l'angiogramme à 3 ans	0,047 ± 0,109	0,056 ± 0,117	NS	Analyse de non-infériorité	ABSORB (N=298) (L=298)	XIENCE (N=151) (N=151)	Test Non-inf	Perte tardive en mm				(Différence entre le diamètre luminal minimal entre l'angiogramme à 3 ans et celui post intervention après utilisation des dérivés nitrés)	0,37±0,45	0,25±0,25	NS																								
Analyse de supériorité	ABSORB (N=258) (L=258)	XIENCE (N=130) (L=130)	Test sup																																														
Vasomotricité en mm																																																	
Différence de diamètre luminal moyen avant/après utilisation des dérivés nitrés à partir de l'angiogramme à 3 ans	0,047 ± 0,109	0,056 ± 0,117	NS																																														
Analyse de non-infériorité	ABSORB (N=298) (L=298)	XIENCE (N=151) (N=151)	Test Non-inf																																														
Perte tardive en mm																																																	
(Différence entre le diamètre luminal minimal entre l'angiogramme à 3 ans et celui post intervention après utilisation des dérivés nitrés)	0,37±0,45	0,25±0,25	NS																																														

		ABSORB N=364	XIENCE N=182	Différence de risque [IC 95%]
Résultats inhérents critères jugement secondaires	Périprocédural			
	Succès de la technique	361 (99%)	182 (100%)	-0,82% [-2,39 ; 1,31]
	Succès de la procédure	322 (96%)	164 (99%)	-2,68% [-5,46 ; 0,80]
	Pré-dilatation par ballon	364 (100%)	180 (99%)	1,10% [-0,21% ; 3,92]
	Post-dilatation par ballon	221 (61%)	107 (59%)	1,92% [-6,66 ; 10,67]
	Plus d'un stent implanté	70 (19%)	27 (15%)	4,40% [-2,57 ; 10,62]
	Diamètre nominal du ballon utilisé (implantation ou post-dilatation) (mm)	3,08±0,34	3,16±0,36	-0,08 [-0,14 ; 0,01]
	Apposition planifiée avec le même stent	56 (15%)	20 (11%)	4,40% [-1,93 ; 9,94]
	Pression maximale du ballon utilisé (atm)	14,23±3,43	15,03±3,33	-0,80 [-1,4 ; -0,2]
	% de diamètre sténosé post-procédure	7 (16%)	5 (10%)	5,37% [4,38 ; 6,36]
	Rétraction élastique après implantation (mm)	0,19±0,19	0,19±0,18	0,00 mm [-0,04 ; 0,03]
	Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm)	1,15±0,38	1,46±0,38	-0,30 mm [-0,37 ; -0,24]
	Gain aigu d'aire luminale minimale (mm)	2,85±1,25	3,60±1,34	-0,75 mm [-0,99 ; -0,50]
	1 an	N=335	N=166	
	Echec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	16 (5%)	5 (3%)	1,80% [-2,48 ; 5,16]
	Echec sur le vaisseau cible (décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	18 (5%)	8 (5%)	0,59% [-4,26 ; 4,41]
	Evénements cardiaques majeurs (décès cardiaque, IDM, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	17 (5%)	5 (3%)	2,11% [-2,20 ; 5,51]
	Critère composite lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations)	24 (7%)	15 (9%)	-1,84% [-7,69 ; 2,98]
	Décès toutes causes	0	1 (1%)	-0,61% [-3,35 ; 0,65]
	Décès de causes cardiaques	0	0	
	IDM	15 (4%)	2 (1%)	3,32% [-0,25 ; 6,26]
	Dont périprocéduraux	13 (4%)	2 (1%)	
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	4 (1%)	3 (2%)	-0,61% [-4,08 ; 1,60]
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	6 (2%)	6 (4%)	-1,82% [-6,01 ; 1,04]
	Revascularisation du vaisseau cible en dehors de la lésion cible cliniquement documentée	5 (1%)	4 (2%)	-0,91% [-4,66 ; 1,55]
	Thromboses de stent certaines et probables	3 (0,9%)	0	0,91% [-1,45 ; 2,65]
	De plus de 30 jours	0	0	
	3 ans	N=325	N=161	
	Echec sur la lésion cible lié au dispositif (décès cardiaque, IDM attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	34 (10%)	8 (5%)	5,49% [0,13 ; 10,00]
	Critère composite lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations)	68 (21%)	29 (24%)	-3,30% [-11,54 ; 4,33]
	Décès toutes causes	8 (2%)	6 (4%)	-1,27% [-5,60 ; 1,80]
	Décès de causes cardiaques	3 (1%)	3 (2%)	-0,94% [-4,46 ; 1,20]
	IDM (per protocole)	25 (8%)	5 (3%)	5,20% [0,50 ; 9,13]
	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	20 (6%)	3 (2%)	4,29% [0,22 ; 7,68]
	Revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée	23 (7%)	12 (7%)	-0,38 [-6,00 ; 4,19]
	Thromboses de stent certaines et probables	9 (3%)	0	2,81% [0,11 ; 5,26]
	Thromboses de stent certaines tardives > à 365 jours	6 (2%)	0	1,82% [-0,67 ; 3,92]
Commentaires	Randomisation par système informatique. Caractère en simple aveugle (patient) Indépendance du comité d'adjudication des événements			
	Critère angiographiques de supériorité et de non-infériorité non atteint à 3 ans Thromboses de stents très tardives observées dans le groupe ABSORB			

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Référence	Etude ABSORB China 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.
Type de l'étude	Etude prospective, de non-infériorité, randomisée (1:1 ; ABSORB versus stent Chrome Cobalt EES), multicentrique, en ouvert comparant le système d'endoprothèse résorbable ABSORB à stent Chrome Cobalt EES
Date et durée de l'étude	Recrutement du 31 juillet 2013 au 13 mars 2014 Suivi à 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité sur critères angiographiques et la sécurité clinique du stent ABSORB vs stent Chrome Cobalt EES chez des patients avec cardiopathie ischémique due à des lésions de novo (max 2) d'artères coronaires
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : – Âge ≥ 18 ans – éligible à une intervention percutanée (angor stable ou instable, ou ischémie silencieuse) ; – Ayant une cardiopathie ischémique due à au maximum 2 lésions de novo des artères coronaires avec un diamètre du vaisseau de référence entre 2.5 et 3.75 mm et une longueur de la lésion ≤ 24 mm (cliniquement documenté par angiographie coronaire quantitative ou estimation visuelle) Principaux critères de non-inclusion : – Réalisation d'une autre procédure d'intervention percutanée dans les 12 mois précédents sur le vaisseau cible – Survenue d'un IDM récent avec 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 – Une fraction d'éjection du ventricule gauche était inférieure à 30% ; – lésion cible située dans le tronc commun gauche – Le segment à traiter avec bifurcation pour laquelle la branche opposée à un diamètre ≥ 2mm ou nécessite une pré-dilatation ou nécessite une protection (lésion ostiale avec sténose >50%). – Présence de thrombus dans le vaisseau cible ;
Cadre et lieu de l'étude	Chine, 24 centres d'investigation
Produits étudiés	ABSORB Stent CoCr-EES
Critère de jugement principal	Perte tardive intra segment à 1 an
Principaux critère(s) de jugement secondaire(s)	<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 (péri-opératoire, 30 jours, 180 jours, 270 jours, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans) :</u> 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 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, ensemble des IDM et ensemble des revascularisations coronaires, Décès cardiaque, ensemble des IDM et TLR cliniquement documenté, TVR cliniquement documenté, échec du vaisseau cible non lésion cible (correspondant au TVF) – Décès cardiaque, ensemble des IDM et TLR cliniquement documenté (correspondant au MACE) 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	L'analyse de non infériorité sur le critère principal a été prévue avec une puissance de 80% sur la base des paramètres suivants : – Taux d'événements LLL identique dans les 2 groupes – Déviation standard de 0,47 mm dans les 2 groupes – Marge de non infériorité $\delta = 0,15$ mm (valeur justifiée à partir de l'essai SPIRIT III, marge annoncée comme plus conservatrice) – Risque de première espèce (risque unilatéral) de 2.5% – Taux de suivi angiographique attendu de 70%

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Méthode de randomisation	1:1 La méthode de randomisation a été faite par IVRS ou Interactive Web Response System. Stratification sur le diabète et le nombre de lésions traité																																										
Méthode d'analyse des résultats	Deux populations sont définies pour l'analyse statistique : ITT et PTE Critère de jugement principal analysé sur la population évaluable par traitement (per treatment evaluable population, PTE) : population de l'étude qui a reçu le traitement de l'étude, excluent les déviations au protocole. Critères de jugements secondaires évalués sur la population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients randomisés dans l'étude quel que soit le traitement reçu.																																										
RESULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	480 patients (241 dans le groupe ABSORB et 239 dans le groupe XIENCE) 3 retraits de consentement avant pose stent dans le groupe ABSORB et 2 retraits de consentement avant pose stent dans le groupe XIENCE Données angiographiques disponibles à 1 an : ITT : 208 groupe ABSORB versus 199 groupe XIENCE PTE : 200 groupe ABSORB versus 195 groupe XIENCE																																										
Durée du suivi	Résultats intermédiaires à 1 an																																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients <table><tr><th></th><th>ABSORB (N=238)</th><th>Co-Cr-EES (N=237)</th></tr><tr><td>Age (moy±sd, ans)</td><td>57,2±11,4</td><td>57,7±9,6</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>60/328 (25,2%)</td><td>55/237 (23,2%)</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>154/238 (64,7%)</td><td>152/237 (64,1%)</td></tr><tr><td>Angor stable</td><td>53/248 (22,3%)</td><td>40/237 (16,9%)</td></tr><tr><td>Ischémie silencieuse</td><td>9/238 (3,8%)</td><td>13/237 (5,5%)</td></tr><tr><td>Antécédents infarctus du myocarde</td><td>40/238 (16,8%)</td><td>38/237 (16,0%)</td></tr><tr><td>Atteinte monotronculaire</td><td>150/238 (63,0%)</td><td>134/237 (56,5%)</td></tr><tr><td>2 lésions</td><td>46/238 (19,3%)</td><td>52/237 (21,9%)</td></tr></table> Caractéristiques lésionnelles <table><tr><th></th><th>ABSORB (N=238) (L= 251)</th><th>Co-Cr-EES (N=237) (L=252)</th></tr><tr><td>Longueur de la lésion (moy±sd, mm)</td><td>14,1±0,32</td><td>13,9±0,30</td></tr><tr><td>Taux de sténose (moy±sd, %)</td><td>65,3±0,82</td><td>64,5±0,82</td></tr><tr><td>Diamètre du vaisseau de référence (moy±sd, mm)</td><td>2,81±0,03</td><td>2,82±0,03</td></tr><tr><td>Calcification modérée à sévère</td><td>44/251 (17,5%)</td><td>39/251 (15,5%)</td></tr></table> A la sortie d'hôpital, 100% des patients de chacun des deux groupes sont sous bi thérapie antiagrégante (aspirine + inhibiteur P2Y12, majoritairement clopidogrel). La thérapie antiagrégante à 1 an de suivi n'est pas décrite dans la publication		ABSORB (N=238)	Co-Cr-EES (N=237)	Age (moy±sd, ans)	57,2±11,4	57,7±9,6	Diabète	60/328 (25,2%)	55/237 (23,2%)	Angor instable	154/238 (64,7%)	152/237 (64,1%)	Angor stable	53/248 (22,3%)	40/237 (16,9%)	Ischémie silencieuse	9/238 (3,8%)	13/237 (5,5%)	Antécédents infarctus du myocarde	40/238 (16,8%)	38/237 (16,0%)	Atteinte monotronculaire	150/238 (63,0%)	134/237 (56,5%)	2 lésions	46/238 (19,3%)	52/237 (21,9%)		ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	14,1±0,32	13,9±0,30	Taux de sténose (moy±sd, %)	65,3±0,82	64,5±0,82	Diamètre du vaisseau de référence (moy±sd, mm)	2,81±0,03	2,82±0,03	Calcification modérée à sévère	44/251 (17,5%)	39/251 (15,5%)
	ABSORB (N=238)	Co-Cr-EES (N=237)																																									
Age (moy±sd, ans)	57,2±11,4	57,7±9,6																																									
Diabète	60/328 (25,2%)	55/237 (23,2%)																																									
Angor instable	154/238 (64,7%)	152/237 (64,1%)																																									
Angor stable	53/248 (22,3%)	40/237 (16,9%)																																									
Ischémie silencieuse	9/238 (3,8%)	13/237 (5,5%)																																									
Antécédents infarctus du myocarde	40/238 (16,8%)	38/237 (16,0%)																																									
Atteinte monotronculaire	150/238 (63,0%)	134/237 (56,5%)																																									
2 lésions	46/238 (19,3%)	52/237 (21,9%)																																									
	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)																																									
Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	14,1±0,32	13,9±0,30																																									
Taux de sténose (moy±sd, %)	65,3±0,82	64,5±0,82																																									
Diamètre du vaisseau de référence (moy±sd, mm)	2,81±0,03	2,82±0,03																																									
Calcification modérée à sévère	44/251 (17,5%)	39/251 (15,5%)																																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><th>Analyse en PTE</th><th>ABSORB (N=208)</th><th>Co-Cr-EES (N=195)</th><th>Différence Borne supérieure IC_{97,5%}</th><th>Test de non infériorité</th></tr><tr><td>Perte tardive intra-segment à 1 an</td><td>0,19±0,38</td><td>0,13±0,38</td><td>0,06 [0,14]</td><td>P_{non-inf}=0,01</td></tr></table> <table><tr><th>Analyse dite en ITT</th><th>ABSORB (N=208)</th><th>XIENCE (N=199)</th><th>Différence Borne supérieure IC_{97,5%}</th><th>Test de non infériorité</th></tr><tr><td>Perte tardive intra-segment à 1 an</td><td>0,18±0,39</td><td>0,13±0,38</td><td>0,05 [0,13]</td><td>P_{non-inf}=0,01</td></tr></table>	Analyse en PTE	ABSORB (N=208)	Co-Cr-EES (N=195)	Différence Borne supérieure IC _{97,5%}	Test de non infériorité	Perte tardive intra-segment à 1 an	0,19±0,38	0,13±0,38	0,06 [0,14]	P _{non-inf} =0,01	Analyse dite en ITT	ABSORB (N=208)	XIENCE (N=199)	Différence Borne supérieure IC _{97,5%}	Test de non infériorité	Perte tardive intra-segment à 1 an	0,18±0,39	0,13±0,38	0,05 [0,13]	P _{non-inf} =0,01																						
Analyse en PTE	ABSORB (N=208)	Co-Cr-EES (N=195)	Différence Borne supérieure IC _{97,5%}	Test de non infériorité																																							
Perte tardive intra-segment à 1 an	0,19±0,38	0,13±0,38	0,06 [0,14]	P _{non-inf} =0,01																																							
Analyse dite en ITT	ABSORB (N=208)	XIENCE (N=199)	Différence Borne supérieure IC _{97,5%}	Test de non infériorité																																							
Perte tardive intra-segment à 1 an	0,18±0,39	0,13±0,38	0,05 [0,13]	P _{non-inf} =0,01																																							
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	ITT <table><tr><th>Périprocédural</th><th>ABSORB (N=238) (L= 251)</th><th>Co-Cr-EES (N=237) (L=252)</th><th>Différence IC_{95%}</th></tr><tr><td>Succès de la technique (analyse sur la lésion)</td><td>245/250 (98,0%)</td><td>248/249 (99,6%)</td><td>-1,6% [-4,2;0,6]</td></tr><tr><td>Succès de la procédure (analyse sur le patient)</td><td>230/237 (97,0%)</td><td>230/234 (98,3%)</td><td>-1,24 [-4,4;1,8]</td></tr><tr><td>% de diamètre sténosé post-procédure (in-device)</td><td>12,2±0,47</td><td>8,7±0,46</td><td>3,5 [2,2 ;4,8]</td></tr><tr><td>Pré-dilatation par ballon</td><td>250/251 (99,6%)</td><td>247/252 (98,0%)</td><td>1,6 [-0,6;4,2]</td></tr><tr><td>Post-dilatation par ballon</td><td>162/257 (63,0%)</td><td>141/259 (54,4%)</td><td>8,6 [0,1;16,9]</td></tr><tr><td>Pression du ballon utilisé post-dilatation (atm)</td><td>16,8±3,8</td><td>16,9±3,4</td><td>-0,2 [-1,0;0,6]</td></tr><tr><td>Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm) (In-segment acute gain ?)</td><td>1,32±0,03</td><td>1,28±0,03</td><td>0,04 [-0,05;0,12]</td></tr><tr><td>Gain aigu d'aire luminale minimale (mm) (In-device acute gain ?)</td><td>1,51±0,03</td><td>1,59±0,03</td><td>-0,09 [-0,17;0,00]</td></tr></table>	Périprocédural	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Différence IC _{95%}	Succès de la technique (analyse sur la lésion)	245/250 (98,0%)	248/249 (99,6%)	-1,6% [-4,2;0,6]	Succès de la procédure (analyse sur le patient)	230/237 (97,0%)	230/234 (98,3%)	-1,24 [-4,4;1,8]	% de diamètre sténosé post-procédure (in-device)	12,2±0,47	8,7±0,46	3,5 [2,2 ;4,8]	Pré-dilatation par ballon	250/251 (99,6%)	247/252 (98,0%)	1,6 [-0,6;4,2]	Post-dilatation par ballon	162/257 (63,0%)	141/259 (54,4%)	8,6 [0,1;16,9]	Pression du ballon utilisé post-dilatation (atm)	16,8±3,8	16,9±3,4	-0,2 [-1,0;0,6]	Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm) (In-segment acute gain ?)	1,32±0,03	1,28±0,03	0,04 [-0,05;0,12]	Gain aigu d'aire luminale minimale (mm) (In-device acute gain ?)	1,51±0,03	1,59±0,03	-0,09 [-0,17;0,00]						
Périprocédural	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Différence IC _{95%}																																								
Succès de la technique (analyse sur la lésion)	245/250 (98,0%)	248/249 (99,6%)	-1,6% [-4,2;0,6]																																								
Succès de la procédure (analyse sur le patient)	230/237 (97,0%)	230/234 (98,3%)	-1,24 [-4,4;1,8]																																								
% de diamètre sténosé post-procédure (in-device)	12,2±0,47	8,7±0,46	3,5 [2,2 ;4,8]																																								
Pré-dilatation par ballon	250/251 (99,6%)	247/252 (98,0%)	1,6 [-0,6;4,2]																																								
Post-dilatation par ballon	162/257 (63,0%)	141/259 (54,4%)	8,6 [0,1;16,9]																																								
Pression du ballon utilisé post-dilatation (atm)	16,8±3,8	16,9±3,4	-0,2 [-1,0;0,6]																																								
Gain aigu du diamètre luminal minimal (mm) (In-segment acute gain ?)	1,32±0,03	1,28±0,03	0,04 [-0,05;0,12]																																								
Gain aigu d'aire luminale minimale (mm) (In-device acute gain ?)	1,51±0,03	1,59±0,03	-0,09 [-0,17;0,00]																																								

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	<table><tr><th>1 an</th><th>ABSORB (N=238) (L= 251)</th><th>Co-Cr-EES (N=237) (L=252)</th><th>Différence IC_{95%}</th></tr><tr><td>Toute revascularisation</td><td>16/238 (6,7%)</td><td>17/237 (7,2%)</td><td>-0,5% [-5,2;4,3]</td></tr><tr><td>Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie</td><td>13/238 (5,7%)</td><td>13/237 (5,5%)</td><td>-0,0% [-4,3;4,3]</td></tr><tr><td>Décès toutes causes</td><td>0/238 (0%)</td><td>5/237 (2,1%)</td><td>-2,1 [-4,4;0,1]</td></tr><tr><td>Décès de causes cardiaques</td><td>0/238 (0%)</td><td>3/237 (1,3%)</td><td>-1,3% [-3,7;0,5]</td></tr><tr><td>IDM</td><td>5/238 (2,1%)</td><td>4/237 (1,7%)</td><td>0,4 [-2,4;3,3]</td></tr><tr><td>Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée</td><td>7/238 (2,9%)</td><td>7/237 (3,0%)</td><td>0,0% [-3,4;3,4]</td></tr><tr><td>Thromboses de stent certaines et probables</td><td>1/238 (0,4%)</td><td>0/232 (0%)</td><td>0,4% [-1,2;2,3]</td></tr><tr><td>Tardive (31 à 365 jours)</td><td>0/238 (0%)</td><td>0/232 (0%)</td><td>0% [-1,6;1,6]</td></tr></table>	1 an	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Différence IC_{95%}	Toute revascularisation	16/238 (6,7%)	17/237 (7,2%)	-0,5% [-5,2;4,3]	Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie	13/238 (5,7%)	13/237 (5,5%)	-0,0% [-4,3;4,3]	Décès toutes causes	0/238 (0%)	5/237 (2,1%)	-2,1 [-4,4;0,1]	Décès de causes cardiaques	0/238 (0%)	3/237 (1,3%)	-1,3% [-3,7;0,5]	IDM	5/238 (2,1%)	4/237 (1,7%)	0,4 [-2,4;3,3]	Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	7/238 (2,9%)	7/237 (3,0%)	0,0% [-3,4;3,4]	Thromboses de stent certaines et probables	1/238 (0,4%)	0/232 (0%)	0,4% [-1,2;2,3]	Tardive (31 à 365 jours)	0/238 (0%)	0/232 (0%)	0% [-1,6;1,6]
1 an	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Différence IC_{95%}																																		
Toute revascularisation	16/238 (6,7%)	17/237 (7,2%)	-0,5% [-5,2;4,3]																																		
Revascularisation du vaisseau cible lié à l'ischémie	13/238 (5,7%)	13/237 (5,5%)	-0,0% [-4,3;4,3]																																		
Décès toutes causes	0/238 (0%)	5/237 (2,1%)	-2,1 [-4,4;0,1]																																		
Décès de causes cardiaques	0/238 (0%)	3/237 (1,3%)	-1,3% [-3,7;0,5]																																		
IDM	5/238 (2,1%)	4/237 (1,7%)	0,4 [-2,4;3,3]																																		
Revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée	7/238 (2,9%)	7/237 (3,0%)	0,0% [-3,4;3,4]																																		
Thromboses de stent certaines et probables	1/238 (0,4%)	0/232 (0%)	0,4% [-1,2;2,3]																																		
Tardive (31 à 365 jours)	0/238 (0%)	0/232 (0%)	0% [-1,6;1,6]																																		
Effets indésirables	<table><tr><th>1 an</th><th>ABSORB (N=238) (L= 251)</th><th>Co-Cr-EES (N=237) (L=252)</th><th>Différence IC_{95%}</th></tr><tr><td>Décès/ tout IdM/toute revascularisation</td><td>19/238 (8,0%)</td><td>23/237 (9,7%)</td><td>-1,7% [-7,0;3,5]</td></tr><tr><td>Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté)</td><td>10/238 (4,2%)</td><td>14/237 (5,9%)</td><td>-1,7 [-5,9;2,40]</td></tr><tr><td>Décès cardiaque/Tout IdM</td><td>5/238 (2,1%)</td><td>5/237 (2,1%)</td><td>0% [-3,0;3,0]</td></tr><tr><td>MACE</td><td>9/238 (3,8%)</td><td>10/237 (4,2%)</td><td>-0,4 [-4,3; 3,3]</td></tr></table>	1 an	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Différence IC_{95%}	Décès/ tout IdM/toute revascularisation	19/238 (8,0%)	23/237 (9,7%)	-1,7% [-7,0;3,5]	Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté)	10/238 (4,2%)	14/237 (5,9%)	-1,7 [-5,9;2,40]	Décès cardiaque/Tout IdM	5/238 (2,1%)	5/237 (2,1%)	0% [-3,0;3,0]	MACE	9/238 (3,8%)	10/237 (4,2%)	-0,4 [-4,3; 3,3]																
1 an	ABSORB (N=238) (L= 251)	Co-Cr-EES (N=237) (L=252)	Différence IC_{95%}																																		
Décès/ tout IdM/toute revascularisation	19/238 (8,0%)	23/237 (9,7%)	-1,7% [-7,0;3,5]																																		
Echec du vaisseau cible (décès cardiaque, IDM et TVR cliniquement documenté)	10/238 (4,2%)	14/237 (5,9%)	-1,7 [-5,9;2,40]																																		
Décès cardiaque/Tout IdM	5/238 (2,1%)	5/237 (2,1%)	0% [-3,0;3,0]																																		
MACE	9/238 (3,8%)	10/237 (4,2%)	-0,4 [-4,3; 3,3]																																		
Discussion	Essai sponsorisé par Abbott Analyse intermédiaire à 1 an Randomisation par système informatique IVRS Essai en ouvert Indépendance du comité d'adjudication des événements indésirables Absence d'analyse de sensibilité pour gérer les données manquantes.																																				

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. + <i>Protocole et rapport d'étude interne</i> + rapport d'étude interne sur l'évolution des critères de jugement entre 1 et 2 ans
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée de non-infériorité, avec phase « lead-in » (50 patients non randomisés en simple bras traité par ABSORB dans 35 centres aux USA)
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 de novo 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 de novo, chacune située dans une artère coronaire différente ; – une sténose de la ou les lésions cibles de diamètre ≥ 50% et < 100% + flux T MI ≥ 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 ou à l'un des produits pharmacologiques utilisés dans l'étude ; – Survenue d'un IDM (IMD 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 du screening 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 – lésion cible située dans le tronc commun gauche – lésion située à moins de 3mm 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	Etats-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-protocole 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.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	– 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-TV) – 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) ;

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	<u>Critères d'évaluation cliniques (30 jours, 180 jours, 1, 2, 3, 4 et 5 ans) :</u> - Les critères d'évaluation composites : - Décès, infarctus du myocarde (IDM) toutes causes et toutes les revascularisations (critère orienté patient); - 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); - Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs (Major Adverse Cardiac Events, MACE) regroupant les décès cardiaques, l'ensemble des IDM et les TLR cliniquement documentées ; - L'échec des lésions cibles (Target Lesion Failure, TLF) regroupant les décès cardiaques, les IDM du vaisseau cible, les TLR cliniquement documentées ; - L'ensemble des décès, des IDM toutes causes - L'ensemble des décès cardiaques, des IDM toutes causes - Critères d'évaluation individuels : - Décès cardiaques, vasculaires et non cardio-vasculaires, - Infarctus du myocarde attribuables ou non au vaisseau cible ; - Revascularisations de la lésion cible (TLR) - TLR cliniquement documentées et - TLR non cliniquement documentées ; - Revascularisations du vaisseau cible (Target Vessel Revascularization, TVR) excluant les revascularisations de la lésion cible - TVR cliniquement documentées - TVR non cliniquement documentées; - Ensemble des revascularisations ; - Les thromboses de stent, définies selon leur moment de survenue (aigüe, subaigüe, tardive et très tardive) et leur preuve clinique (certaine, probable, possible) ; - 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 aux USA/Australie
Durée du suivi	Résultats préliminaires à 1 an 4 patients perdus de vue groupe ABSORB vs 6 patients perdus de vue groupe XIENCE Actualisation : évolution des résultats entre 1 et 2 ans

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	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 evaluable (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
	Actualisation : évolution du TLF entre 1 et 2 ans				
	Analyse en ITT	ABSORB (N=1322)	XIENCE (N=686)		
	Taux d'échec de la lésion cible entre 1 et 2 ans (décès cardiaque, IDM du vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible)	3,7% (47/1279)	2,5% (17/668)		

Résultats inhérents au(x) critère(s)
de jugement secondaire(s)

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) (In-segment acute gain ?)	1,23±0,46	1,24±0,44	-0,01 [-0,05;0,03]
Gain aigu d'aire luminale minimale (mm) (In- device acute gain ?)	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]

Actualisation : évolution des paramètres entre 1 et 2 ans

Entre 1 et 2 ans	ABSORB N=1322	XIENCE N=686
Toute revascularisation	61/1279 (4,8)	20/668 (3,0)
Décès toutes causes	11/1279 (0,9)	11/668 (1,6)
Décès de causes cardiaques	6/1279 (0,5)	3/668 (0,4)
IDM	27/1279 (2,1)	7/668 (1,0)
Thromboses de stent certaines	5/1267 (0,39)	0

Scores de qualité de vie

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

Actualisation : Pas d'évolution significative des scores entre 1 et 2 ans

	Sur la période d'une année : 5169 événements indésirables rapportés dont 1063 événements indésirables graves.																																																								
Effets indésirables	<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><tr><td><u>A 1 an</u></td><td>ABSORB N=1322</td><td>XIENCE N=686</td><td>Différence de risque [IC_{95%}]</td></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]																																																						
	<table><tr><th><u>Entre 1 et 2 ans (actualisation)</u></th><th>ABSORB N=1322</th><th>XIENCE N=686</th></tr><tr><td>Décès/ tout IdM/toute revascularisation</td><td>79/1279 6,2%</td><td>30/668 4,5%</td></tr><tr><td>Echec du vaisseau cible</td><td>68/1279 5,3%</td><td>20/668 3,0%</td></tr><tr><td>Evénement cardiaques majeurs (MACE)</td><td>57/1279 5,4%</td><td>18/668 2,7%</td></tr><tr><td>Echec de la lésion cible</td><td>47/1279 3,7%</td><td>17/668 2,5%</td></tr><tr><td>Décès/tout IdM</td><td>38/1279 3,0%</td><td>15/668 2,2%</td></tr><tr><td>Décès cardiaque/Tout IdM</td><td>33/1279 2,6%</td><td>8/668 1,2%</td></tr></table>	<u>Entre 1 et 2 ans (actualisation)</u>	ABSORB N=1322	XIENCE N=686	Décès/ tout IdM/toute revascularisation	79/1279 6,2%	30/668 4,5%	Echec du vaisseau cible	68/1279 5,3%	20/668 3,0%	Evénement cardiaques majeurs (MACE)	57/1279 5,4%	18/668 2,7%	Echec de la lésion cible	47/1279 3,7%	17/668 2,5%	Décès/tout IdM	38/1279 3,0%	15/668 2,2%	Décès cardiaque/Tout IdM	33/1279 2,6%	8/668 1,2%																																			
<u>Entre 1 et 2 ans (actualisation)</u>	ABSORB N=1322	XIENCE N=686																																																							
Décès/ tout IdM/toute revascularisation	79/1279 6,2%	30/668 4,5%																																																							
Echec du vaisseau cible	68/1279 5,3%	20/668 3,0%																																																							
Evénement cardiaques majeurs (MACE)	57/1279 5,4%	18/668 2,7%																																																							
Echec de la lésion cible	47/1279 3,7%	17/668 2,5%																																																							
Décès/tout IdM	38/1279 3,0%	15/668 2,2%																																																							
Décès cardiaque/Tout IdM	33/1279 2,6%	8/668 1,2%																																																							
Discussion	Essai sponsorisé par Abbott Analyse intermédiaire à 1 an + évolution entre 1 et 2 ans Randomisation par système informatique IVRS Essai en simple aveugle Indépendance du comité d'adjudication des événements indésirables 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 (Edito NEJM) 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																																																								

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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 prolongée 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 5 mm 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>

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	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 - Dévia ion 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 randomisa ion 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 $\geq$ 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	<table><tr><th>Caractéristiques des patients</th><th>ABSORB (N=266) (L= 275)</th><th>XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)</th></tr><tr><td>Age (moy±sd, ans)</td><td>67,1±9,4</td><td>67,3±9,6</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>96 (36,1%)</td><td>48 (35,8%)</td></tr><tr><td>Angor instable</td><td>26 (9,8%)</td><td>22 (16,4%)</td></tr><tr><td>Angor stable</td><td>170 (63,9%)</td><td>88 (65,7%)</td></tr><tr><td>Ischémie silencieuse</td><td>70 (26,3%)</td><td>24 (17,9%)</td></tr><tr><td>Antécédents infarctus du myocarde</td><td>42/262 (16,0%)</td><td>32 (23,9%)</td></tr><tr><td>Atteinte monotronculaire</td><td>257 (96,6%)</td><td>131 (97,8%)</td></tr><tr><td>2 lésions</td><td>9 (3,4%)</td><td>3 (2,2%)</td></tr><tr><td>Calcification modérée à sévère</td><td>76/274 (27,7%)</td><td>45 (32,8%)</td></tr></table>	Caractéristiques des patients	ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	Age (moy±sd, ans)	67,1±9,4	67,3±9,6	Diabète	96 (36,1%)	48 (35,8%)	Angor instable	26 (9,8%)	22 (16,4%)	Angor stable	170 (63,9%)	88 (65,7%)	Ischémie silencieuse	70 (26,3%)	24 (17,9%)	Antécédents infarctus du myocarde	42/262 (16,0%)	32 (23,9%)	Atteinte monotronculaire	257 (96,6%)	131 (97,8%)	2 lésions	9 (3,4%)	3 (2,2%)	Calcification modérée à sévère	76/274 (27,7%)	45 (32,8%)
Caractéristiques des patients	ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)																													
Age (moy±sd, ans)	67,1±9,4	67,3±9,6																													
Diabète	96 (36,1%)	48 (35,8%)																													
Angor instable	26 (9,8%)	22 (16,4%)																													
Angor stable	170 (63,9%)	88 (65,7%)																													
Ischémie silencieuse	70 (26,3%)	24 (17,9%)																													
Antécédents infarctus du myocarde	42/262 (16,0%)	32 (23,9%)																													
Atteinte monotronculaire	257 (96,6%)	131 (97,8%)																													
2 lésions	9 (3,4%)	3 (2,2%)																													
Calcification modérée à sévère	76/274 (27,7%)	45 (32,8%)																													

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Caractéristiques lésionnelles			
		ABSORB (N=266) (L= 272)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	
	Longueur de la lésion (moy±sd, mm)	13,5±5,28	13,3±5,52	
	Taux de sténose (moy±sd, %)	64,6±11,2	64,7±10,9	
	Diamètre du vaisseau de référence (moy±sd, mm)	2,72±0,44	2,79±0,46	
A 1 an, 97% (258/266) des patients du groupe ABSORB versus 93.3% (125/134) des patients du groupe XIENCE Prime/Xpedition ont une bithérapie anti-agrégante (NS).				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Analyse en ITT			
		ABSORB (N=265)	XIENCE Prime/Xpedition (N=133)	Risque Relatif IC_{95%}
	Taux d'échec de la lésion cible à 1 an (décès cardiaque; IDM du vaisseau cible; revascularisation de la lésion cible)	11 (4,2%)	5 (3,8%)	1,10 [0,39 ;3,11]
				NS P _{non-inf} <0,0001
	Analyse as-treated (supplementary material)			
		ABSORB (N=263)	XIENCE Prime/Xpedition (N=137)	Risque Relatif IC_{95%}
	Taux d'échec de la lésion cible à 1 an (décès cardiaque; IDM du vaisseau cible; revascularisation de la lésion cible)	11 (4,2%)	5 (3,7%)	Non disponible
				NS
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Analyse Intention de traiter			
		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) (In-segment acute gain ?)	1,25±0,41	1,28±0,45	NS
	Gain aigu d'aire luminale minimale (mm) (In-device acute gain ?)	1,46±0,40	1,65±0,40	<0,0001
	1 an	ABSORB (N=266) (L= 275)	XIENCE Prime/Xpedition (N=134) (L=137)	Test
	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
	dont tardives	1/262 (0,4%)	1 (0,8%)	NS

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Effets indésirables	A 1 an			
		ABSORB N=265	XIENCE N=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)			

Référence	AIDA - The Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy All Comers Trial Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J <i>et al.</i> AIDA Investigators. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Mar 29.
Type de l'étude	Essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, simple aveugle
Date et durée de l'étude	Recrutement d'août 2013 à décembre 2015 Suivi prévu initialement à 5 ans
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité d'un stent totalement biorésorbable à l'évérolimus comparé à un stent métallique non résorbable à l'évérolimus dans une population de patients tout venant avec lésions coronariennes.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Principaux critères d'inclusion</u> – Lésions coronaires (1 ou plus) pouvant être traitées par un stent à élution de principe actif. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> – Lésions cibles > 70 mm – Diamètre du vaisseau de référence < 2.5 mm ou > 4 mm (estimation visuelle) – Lésions de bifurcation pour lesquels l'utilisation de deux stents est prévue – Resténose intra-stent
Cadre et lieu de l'étude	5 centres aux Pays-Bas
Produits étudiés	Stent biorésorbable enrobé d'évérolimus (ABSORB) <i>versus</i> stent métallique non résorbable enrobé d'évérolimus (gamme XIENCE).
Critères de jugement principaux	Echec du vaisseau cible à 2 ans – Critère composite défini par le décès cardiaque, l'IDM du vaisseau cible, ou la revascularisation du vaisseau cible.
Principaux critères de jugement secondaires	– Décès toutes causes – Tout IDM – Toutes revascularisations – Thromboses du dispositif
Taille de l'échantillon	Marge de non-infériorité fixée initialement à 3,3%. <i>La marge de non-infériorité a été revue en cours d'étude à 4,5% suite à la publication des résultats d'ABSORB III</i> Nombre de sujet nécessaire : 2690 patients pour atteindre une puissance de 90 % avec une erreur de type I à 0,05 et afin de prendre en compte les perdus de vue (3% estimé) <i>Suite au changement de marge de non-infériorité, en décembre 2015, 1845 patients étaient inclus et les inclusions terminées</i> Ⓢ « safety review » le 11/11/2016, le comité de sécurité et de surveillance a recommandé une analyse anticipée des résultats sans test de l'hypothèse principale en raison de problème de sécurité
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée (système base internet), blocs de randomisation Patients en aveugle Opérateurs et investigateurs en ouvert
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter Estimations de Kaplan-Meier (suivi des patients censuré au 16 décembre 2016 ou au dernier point connu sans événement) Hazard ratio, IC95%
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	1845 patients inclus (924 patients groupe ABSORB vs 921 patients groupe XIENCE) 2446 lésions traitées A 2 ans de suivi : 899 patients avec suivi complet groupe ABSORB vs 894 patients avec suivi complet groupe XIENCE
Durée de suivi	Suivi clinique des patients à 1, 6 mois par visite médicale et tous les ans jusqu'à 5 ans + suivi téléphonique

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients*			
		ABSORB (N=924)	XIENCE (N=921)	
	Age (moy±sd, ans)	64,3±10,6	64,0±10,5	
	Diabète (%)	171/924 (18,5)	153/921 (16,6%)	
	Angor instable	70 (7,6)	87 (9,4)	
	Angor stable (%)	361 (39,1)	370 (40,2)	
	SCA ST+ (%)	240 (26,0)	225 (24,4)	
	SCA ST- (%)	185 (20,0)	192 (20,8)	
	Antécédents (%)			
	Angioplastie coronaire	202/924 (21,9)	184/921 (20,0%)	
	Infarctus du myocarde (IDM)	166/924 (18,0)	172/921 (18,7)	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Caractéristiques lésionnelles			
		ABSORB (N=924)	XIENCE (N=921)	Test
	Nombre de lésions traitées par patient (moy±sd, n)	1,34 ± 0,63	1,31 ± 0,59	NS
	Nombre de stent posés par patient (moy±sd, n)	1,54 ± 0,84	1,45 ± 0,79	0,01
	Diamètre stent minimum par patient (moy±sd, mm)	2,73 ± 0,27	2,88 ± 0,35	0,05
	Longueur totale stent par patient (moy±sd, mm)	31,1 ± 19,6	29,7 ± 19,2	NS
	Traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine à vie + prasugrel ou ticagrelor (préférentiellement) au moins 1 an après la procédure pour les deux bras de traitement.			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		ABSORB (N=924)	XIENCE (N=921)	HR IC95%
	Echec du vaisseau cible à 2 ans (décès cardiaque, IDM, revascularisation du vaisseau cible cliniquement documentée)	105 (11,7%)	94 (10,7%)	1,12 [0,85-1,48]
	Périprocédural	ABSORB (N=924)	XIENCE (N=921)	Test
	Succès procédural (n, %)	833 (90,2)	887 (96,3)	<0,001
	Temps de procédure (moy±sd, min)	49±26	44±23	<0,001
	Pré-dilatation (n,%)	1199 (96,9)	1103 (91,2)	<0,001
	Post-dilatation (n,%)	915 (74)	594 (49,1)	<0,001
	2 ans	ABSORB (N=924)	XIENCE (N=921)	Hazard ratio IC95%
	Décès toutes causes	32 (3,5%)	43 (4,3%)	0,74 [0,47-1,17]
Événements indésirables	Tout IDM	62 (7,1%)	41 (4,2%)	1,52 [1,02-2,25]
	Toute revascularisation	115 (13,2%)	103 (11,6%)	1,11 [0,85-1,45]
	Thromboses de stent			
	Définies et probable	31 (3,5%)	8 (0,9%)	3,87 [1,78-8,42]
	Définies	27 (3,1%)	5 (0,6%)	5,39 [2,08-14,00]
	Thromboses tardives (1 mois à 1 an)	8	1	
	Thromboses très tardives (>1 an)	10	2	
	2 ans	ABSORB (N=924)	XIENCE (N=921)	Hazard ratio IC95%
	Echec sur la lésion cible (décès cardiaque, IDM attribuable au vaisseau cible, revascularisation de la lésion cible cliniquement documentée)	91 (10,3%)	78 (8,9%)	1,17 [0,86-1,58]
	Critère composite lié au patient (décès toutes causes, IDM, revascularisations)	161 (17,8%)	149 (16,1%)	1,08 [0,87-1,35]
Commentaires	Décès de causes cardiaques	18 (2,0%)	23 (2,7)	0,78 [0,42-1,44]
	Revascularisation de la lésion cible	60 (7,0)	45 (7,0)	1,33 [0,90-1,96]
	Revascularisation du vaisseau cible	76 (8,7)	65 (7,5)	1,16 [0,84-1,62]
	En simple aveugle (patient)			
	Indépendance du comité d'adjudication des événements			
	Analyse anticipée des résultats sans test de l'hypothèse principale en raison de problème de sécurité			

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles