

Protocole d'essai **ISCHEMIA**

International **S**tudy of **C**omparative **H**ealth **E**ffectiveness with **M**edical and **I**nvasive **A**pproaches (Étude internationale comparative de l'efficacité des approches médicales et invasives)

Promoteur : National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

Président de l'étude Judith S. Hochman, médecin

Co-président de l'étude David J. Maron, médecin

Centre de coordination clinique Centre de recherche clinique cardiovasculaire
École de médecine de l'université de New York

**Centre de coordination des
statistiques et des données** Institut de recherche clinique de Duke

Date de version du protocole : 18 January 2012

VERSION DU PROTOCOLE ET SUIVI DES MODIFICATIONS

Numéro de version / modification	Date d'approbation

Page de signature du protocole

La signature ci-dessous constitue l'acceptation de ce protocole et des pièces jointes et offre les garanties nécessaires que cet essai sera mené conformément à toutes les stipulations du protocole, y compris toutes les déclarations concernant la confidentialité et conformément aux exigences légales et réglementaires locales et aux réglementations et directives ICH applicables.

Date de la version :

Signature de l'investigateur principal

Date

Nom de l'investigateur principal (en caractères d'imprimerie)

Nom de l'établissement

Lieu de l'établissement (ville, pays)

RÉSUMÉ DE L'ESSAI CLINIQUE

Titre	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (Étude internationale comparant l'efficacité des approches médicales et invasives)
Objectifs de l'étude	<p><u>Le principal objectif</u> est de déterminer si une stratégie invasive (INV) avec coronarographie précoce de routine dans l'intention d'une revascularisation optimale associée à un traitement médical optimal chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique stable (SIHD) et d'une ischémie au moins modérée observée lors de l'imagerie d'effort réduit l'incidence de la survenue de décès cardiovasculaire ou de l'infarctus du myocarde non fatal par rapport à une stratégie conservative (CON) du traitement médical optimal seul avec une coronarographie et une revascularisation réservées aux patients atteints d'une angine réfractaire, d'un syndrome coronarien aigu, d'une insuffisance cardiaque ischémique aiguë ou d'un arrêt cardiaque récupéré.</p> <p><u>L'objectif secondaire</u> est de déterminer si une stratégie INV est plus efficace qu'une stratégie CON pour améliorer le contrôle de l'angor, évalué par une échelle de fréquence de l'angor du Seattle Angina Questionnaire (SAQ) et la qualité de vie propre à la maladie, évaluée par l'échelle de Qualité de vie du SAQ.</p> <p>Les autres objectifs secondaires impliquent de comparer l'incidence de la survenue de la mort cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde non fatal, de l'arrêt cardiaque récupéré ou de l'hospitalisation pour un angor instable ou une insuffisance cardiaque ; les composantes individuelles de ce critère d'évaluation ; les décès toute cause ; l'AVC ; et également comparer l'utilisation, le coût et la rentabilité des ressources de santé entre les deux stratégies randomisées.</p>
Plan d'étude	ISCHEMIA est une étude internationale comparant 2 stratégies thérapeutiques. Les participants seront inclus après le résultat du test d'ischémie mais avant la coronarographie et randomisés selon un modèle 1 pour 1 à une stratégie INV ou CON.
Nombre de participants	Environ 8 000 participants randomisés
Lieu de l'essai	International : environ 500 centres dans le monde
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Une ischémie au moins modérée observée sur une scintigraphie myocardique d'effort (≥ 10 % du myocarde), anomalies du mouvement des parois myocardiques observées lors d'une

	<p>échographie ou d'une imagerie par résonance magnétique cardiaque ($\geq 3/16$ segments) ou par une étude de la perfusion myocardique par IRM ($\geq 12\%$ du myocarde).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le participant souhaite se conformer à tous les aspects du protocole, y compris le respect du traitement médical et des visites de suivi • Consentement éclairé signé • Âge ≥ 21 ans
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $< 35\%$ • Antécédents de sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche $\geq 50\%$ observée lors d'un scanner coronaire (CCTA) antérieur ou d'une coronarographie antérieure. • Absence de coronaropathie significative ($< 50\%$ de sténose dans tous les vaisseaux épicaudiques principaux) objectivée lors d'un CCTA antérieur ou d'une coronarographie effectuée dans les 12 mois • Coronaropathie connue dont les lésions ne se prêtent pas à une angioplastie coronaire ou un pontage coronarien • Niveau inacceptable d'angor malgré un traitement médical maximal • Patient très insatisfait du traitement médical de l'angor • Antécédents de non-respect du traitement médical • Syndrome coronarien aigu au cours des 2 mois précédents • Angioplastie coronaire ou pontage coronarien au cours des 12 mois précédents • AVC au cours des 6 mois précédents ou hémorragie intracrânienne à tout moment • Antécédents de tachycardie ventriculaire nécessitant un traitement ou tachycardie ventriculaire permanente symptomatique • Insuffisance cardiaque classe III-IV de la NYHA lors de l'entrée dans l'essai ou hospitalisation pour exacerbation d'insuffisance cardiaque chronique au cours des 6 mois précédents • Cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique non ischémique • Insuffisance rénale terminale dialysée ou taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) < 30 ml/min • Valvulopathie sévère ou susceptible de relever d'un traitement

	<p>chirurgical dans les 5 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie aux produits de contraste iodés ne pouvant pas être correctement prémédiquée • Chirurgie importante prévue nécessitant l'interruption du traitement antiplaquettaire double • Espérance de vie inférieure à 5 ans en raison d'une comorbidité non cardiovasculaire • Grossesse • Insuffisance rénale modérée (eGFR de 30-59 ml/min) chez des patients pouvant présenter une sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche • Inscrit(e) dans un essai concurrent qui implique un médicament ou dispositif cardiaque non approuvé • Incapacité à se conformer au protocole • Poids ou taille dépassant les limites autorisées pour le CCTA ou la table de coronarographie.
Critère d'évaluation principal	Délai de survenue d'un décès cardiovasculaire ou d'un infarctus du myocarde non fatal.
Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de l'angor selon l'échelle de Fréquence de l'angor du SAQ • Qualité de vie propre à la maladie selon l'échelle de Qualité de vie du SAQ • Survenue de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC • Survenue de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'arrêt cardiaque récupéré ou d'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque • Décès toute cause • Décès cardiovasculaire • IDM non fatal • Arrêt cardiaque récupéré • Hospitalisation pour angor instable • Hospitalisation pour insuffisance cardiaque • AVC

	<ul style="list-style-type: none"> • Survenue de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'arrêt cardiaque récupéré ou d'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque. • Utilisation, coût et rentabilité des ressources de santé
Programme des évaluations	Visite de préinclusion, visite CCTA, randomisation, 1,5 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et tous les 6 mois par la suite.
Durée de l'étude	L'inclusion aura lieu sur approximativement 4 ans avec un suivi minimal prévu de 18-24 mois et un suivi moyen de 4 ans environ.
Comité d'arbitrage des événements cliniques	Les événements suivants seront examinés par un Comité d'arbitrage des événements cliniques en aveugle : le décès, l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque récupéré, l'hospitalisation pour angor instable, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC et accident ischémique transitoire.
Comité de surveillance des données et de l'innocuité	Un Comité de surveillance des données et de l'innocuité conseillera le NHLBI et la direction de l'étude sur les aspects de l'innocuité et le déroulement global de l'étude.
Considérations statistiques	Une taille d'échantillon d'environ 8 000 participants randomisés est prévue pour fournir plus de 90 % de puissance afin de détecter une réduction de 15 % dans le taux d'événement composite principal chez les participants randomisés à la stratégie INV par rapport à ceux randomisés à la stratégie CON.

TABLE DES MATIÈRES

1.	LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES DÉFINITIONS.....	12
2.	CONTEXTE ET JUSTIFICATION.....	16
3.	HYPOTHÈSE.....	19
4.	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	20
5.	PLAN D'ÉTUDE.....	21
5.1	Déroulement de l'étude.....	21
5.2	Population de l'étude.....	24
5.3	Critères d'inclusion / d'exclusion.....	24
5.3.1	Critères avant le consentement éclairé.....	24
5.3.2	Critères après inscription (consentement éclairé) et avant la randomisation.....	25
6.	EXAMENS DE L'ÉTUDE.....	27
6.1	Étude de l'imagerie d'effort de qualification.....	27
6.2	Procédure de consentement éclairé.....	27
6.3	Système de réponse vocale interactif (IVRS) et système de réponse interactif basé sur le Web (IXRS) 28	
6.4	Vérification de l'ischémie par le laboratoire central.....	29
6.5	Scanner coronaire (CCTA).....	29
7.	STRATÉGIES DE TRAITEMENT.....	31
7.1	Stratégie conservative (CON).....	31
7.2	Stratégie invasive (INV).....	31
7.3	Traitement médical optimal (OMT).....	31
7.3.1	Traitement de l'angine chez les participants randomisés à la stratégie CON.....	32
7.3.2	Traitement de l'angine chez les participants randomisés à la stratégie INV.....	32
7.4	Traitement par revascularisation optimal (ORT).....	32
7.4.1	Critères pour le choix de la PCI par rapport au CABG.....	33
7.4.2	Directives relatives à l'intervention coronarienne percutanée optimale.....	33
7.4.3	Directives relatives à la revascularisation chirurgicale optimale.....	33
7.5	Optimisation de l'observance à la stratégie CON.....	34
7.6	Cath chez les participants randomisés à la stratégie CON.....	34
8.	JOURNAL ET SONDAGE DE SÉLECTION AUXILIAIRES.....	36
8.1	Journal de sélection.....	36
8.2	Sondage de sélection.....	36
9.	Évaluations de l'étude.....	38

9.1	Test de créatinine et de grossesse.....	38
9.2	Analyses de sang standard.....	38
9.3	Évaluations des critères d'évaluation	38
9.4	Biomarqueurs sanguins et banque de tissus biologiques de génomique.....	38
9.5	Observance du traitement.....	39
9.6	Évaluation du style de vie	39
9.7	Évaluation de la qualité de vie	39
9.8	Évaluation économique	40
10.	PROGRAMME DES ÉVALUATIONS.....	41
11.	ARBITRAGE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES	51
12.	CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES ET PLAN D'ANALYSE.....	52
12.1	Détermination de la taille de l'échantillon et puissance statistique	52
12.1.1	Considérations et hypothèses	52
12.1.2	Résumé de la puissance et de la précision.....	53
12.2	Plan d'analyse statistique	54
12.2.1	Analyse du critère d'évaluation principal	54
12.2.2	Analyse des critères d'évaluation secondaires	55
12.2.3	Plan d'intervention pour les événements de critères principaux insuffisants	55
12.2.4	Analyse de la qualité de vie (QOL)	56
12.2.5	Analyse de l'économie de la santé	57
12.2.6	Analyse intermédiaire	57
13.	GESTION DES DONNÉES ET TENUE DES REGISTRES.....	60
13.1	Système de capture de données électronique (EDC)	60
13.2	Gestion et qualité des données.....	60
13.3	Confidentialité et sécurité des données	60
13.4	Formation	61
13.5	Conservation des dossiers	61
13.6	Gestion des données économiques et de qualité de vie (EQOL)	61
14.	PLAN DE SURVEILLANCE DE L'INNOCUITÉ	62
14.1	Comité de surveillance des données et de l'innocuité.....	62
14.2	Risques et bénéfices.....	62
14.3	Objectifs et justification de surveillance de l'innocuité	64
14.4	Rapport d'événements indésirables par les investigateurs.....	64
14.5	Événements à surveiller	64

15.	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	66
15.1	Conformité réglementaire et éthique.....	66
15.2	Procédure de consentement éclairé.....	66
15.3	Responsabilités de l'investigateur et des IRB / IEC / REB.....	66
15.4	Modifications du protocole	67
15.5	Arrêt anticipé de l'étude.....	67
16.	ORGANISATION DE L'ÉTUDE	68
17.	ACCÈS AUX ET PARTAGE DES DONNÉES	69
18.	POLITIQUE RELATIVE AUX PUBLICATIONS : PRÉSENTATION	70
19.	RÉFÉRENCES.....	71

1. LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES DÉFINITIONS

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	inhibiteur de l'enzyme de conversion
ACS	syndrome coronarien aigu
AHA	American Heart Association
AST	aspartate aminotransférase
ALT	alanine aminotransférase
ARN	acide ribonucléique
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
CABG	pontage aorto-coronaire
CAD	maladie coronarienne
CCC	Centre de coordination clinique
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCTA	Scanner coronaire
CEC	Comité d'arbitrage des événements cliniques
CK-MB	créatine kinase-MB
CL	laboratoire central
CMR	résonance magnétique cardiaque
CON	Stratégie de traitement conservateur (traitement initial par OMT seul, avec coronarographie et revascularisation réservées aux symptômes réfractaires ou aux événements ischémiques aigus)
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CV	cardiovasculaire
DASI	indice d'état de l'activité de Duke
ADN	acide désoxyribonucléique
DSMB	Comité de surveillance des données et de l'innocuité

ECG	électrocardiogramme
Écho	échocardiographie
eCRF	cahier d'observation électronique
EDC	capture de données électronique
EDTA	acide éthylènediaminetetracétique
ERES	signature électronique
eGFR	taux de filtration glomérulaire estimé
EQ-5D	mesure basée sur la préférence générique autosignalée de santé, développée par le groupe EuroQol
EQOL	économie et qualité de vie
EQOLCC	centre de coordination EQOL
ESC	European Society of Cardiology
Directive de l'UE	Directive de l'Union européenne sur la confidentialité des données
FEVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
FFR	réserve de flux fractionnel
HbA1c	hémoglobine A1c
HDL	lipoprotéine de haute densité
HF	insuffisance cardiaque
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act (Loi sur la transférabilité et la responsabilité en matière d'assurance-maladie)
ICC	centre de coordination d'imagerie d'ischémie
ICH	conférence internationale sur l'harmonisation
IDM	infarctus du myocarde
IEC	comité d'éthique institutionnel
INV	stratégie de traitement invasive (coronarographie avec intention d'effectuer une revascularisation optimale plus un traitement médical optimal)

IP	investigateur principal
IRB	comité d'évaluation institutionnel
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISCHEMIA	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (Étude internationale comparative de l'efficacité des approches médicales et invasives)
IVRS	système de réponse vocale interactif
IVUS	ultrason intravasculaire
IXRS	système de réponse interactif basé sur le Web
LM CAD	maladie coronarienne du tronc commun de la coronaire gauche
LOT-R	Test d'orientation de la vie – révisé
MOE	marge d'erreur
MOO	Manuel d'utilisation
MPI	imagerie de perfusion myocardique
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NIH	National Institutes of Health
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NYHA	New York Heart Association
OMT	traitement médical optimal
ORT	traitement par revascularisation optimal
PACE	évaluation et conseil orientés patients pour l'exercice physique et la nutrition
PCI	intervention coronarienne percutanée
TEP	tomographie par émission de position
PHI	informations de santé protégées
PHQ-8	questionnaire de santé des patients-8
PIPEDA	Personal Information Protection and Electronic Documents Act (Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques)

PSS	échelle d'effort perçu
REB	comité d'éthique de recherche
SAC	centre d'analyse statistique
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SDCC	Centre de coordination des statistiques et des données
SIHD	maladie cardiaque ischémique stable
SPECT	tomodensimétrie d'émission de photons unique
WHF	World Heart Federation

2. CONTEXTE ET JUSTIFICATION

La maladie coronarienne (CAD) est la principale cause de décès et d'handicap dans le monde et touche 17,6 millions d'Américains, provoquant environ 450 000 décès par an aux États-Unis.¹ Dans le monde, 7,2 millions de décès sont dus à la CAD chaque année.² Une approche invasive de l'évaluation et du traitement de la CAD est courante, mais bien qu'il soit évident que cette approche influence favorablement les résultats cliniques à long terme chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique stable (SIHD), elle est dépassée. Dans le cadre d'essais cliniques randomisés menés dans les années 70, la revascularisation chirurgicale (pontage aorto-coronarien [CABG]) a amélioré la survie par rapport au traitement médical chez les patients atteints d'une SIHD.³⁻⁶ Le bénéfice était plus apparent dans les sous-ensembles présentant des fonctions anatomiques à haut risque. L'importance de ces études pour les patients actuels atteints d'une SIHD reste floue pour de nombreuses raisons. Plus important encore, le traitement médical s'est avéré efficace dans les essais plus récents et permettent la réduction des événements cliniques. Ces traitements incluent l'aspirine, les bêta-bloquants, les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et les interventions du style de vie.⁷⁻¹⁷ En particulier, les statines à haute dose sont des agents modifiant la maladie et le pronostic. En outre, il est globalement prévu que ces traitements puissent produire une réduction relative d'environ 50 % du risque d'événements cliniques.^{9, 18-20} Ainsi, le bénéfice du CABG par rapport au traitement médical retrouvé dans des essais anciens menés avec des médicaments « d'une autre ère » est actuellement spéculatif.

De nos jours, la revascularisation associée au traitement médical par rapport au traitement médical seul a été étudiée chez différentes populations de patients. L'essai sur le traitement chirurgical de l'insuffisance cardiaque ischémique (STICH) a évalué la mortalité toute cause du CABG par rapport au traitement médical seul dans une cohorte d'insuffisance cardiaque présentant un haut risque de décès : les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, d'une maladie coronarienne et présentant une fraction d'éjection ≤ 35 %. Ces patients sont exclus de l'essai ISCHEMIA.. STICH n'a révélé aucune différence significative dans la mortalité toute cause (le critère d'évaluation principal) entre les deux stratégies de traitement ($P = 0,12$) ; le CABG a réduit la survenue de décès CV et d'hospitalisation.²¹ Dans une sous-étude de STICH, il n'y a pas plus de bénéfice du CABG par rapport au traitement médical seul chez les patients présentant ou non une viabilité myocardique.²²

Les essais COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)²³ et BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)²⁴ ont démontré que chez les patients atteints d'une SIHD, principalement sans dysfonction ventriculaire gauche importante, une stratégie de traitement de revascularisation associée à un traitement médical optimal (OMT) ne réduisait pas le risque de décès ou d'IDM par rapport à l'OMT seul. Plus important encore, ces deux essais ont randomisé les patients après la coronarographie. Le coronarographie est un examen diagnostique invasif qui déclenche généralement une cascade de traitements impliquant la revascularisation.²⁵ Ce phénomène est attribué, en partie, à l'attitude courante chez les patients et les médecins que les sténoses visualisées doivent être « réparées » et qu'une intervention de revascularisation soulagera non seulement l'angor mais prolongera également leur vie et/ou empêchera l'IDM.²⁶⁻²⁸ Par

conséquent, la décision de procéder à une revascularisation dépend souvent plus d'une faisabilité anatomique que d'une preuve que la revascularisation est bénéfique d'un point de vue clinique.^{26, 28} L'hypothèse inhérente à cette approche est que la revascularisation coronaire des sténoses limitant le flux empêchera ou réduira les événements cliniques. Cette hypothèse n'est pas garantie, en se basant sur les résultats des essais randomisés récents.

L'ischémie modérée à sévère est un indicateur de l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires.²⁹ Cela reste difficile de savoir si l'augmentation du risque associée à une plus large ischémie est associée aux effets indésirables de l'ischémie, à l'occlusion de sténoses serrées qui causent l'ischémie ou si une ischémie plus sévère est simplement un indicateur d'athérosclérose plus étendue et de plaques plus vulnérables. Les plaques vulnérables, qui peuvent ne pas limiter le flux, sont par contre plus couramment des sites de rupture de plaque et de thrombose et la cause d'IDM que les sténoses serrées.³⁰⁻³³ Toutefois, une plaque responsable d'une sténose serrée est plus encline à une occlusion qu'une plaque non serrée.³⁴ Dans les deux essais COURAGE et BARI 2D, la randomisation des patients réalisée après visualisation de l'anatomie coronaire soulève la question que probablement de nombreux patients atteints de lésions coronaires « traitables » et que les patients les plus graves peuvent ne pas avoir été inscrits mais ont à la place été revascularisés d'emblée sur la table de coronarographie, excluant ainsi un groupe important à haut risque de l'étude. Bien que le résultat selon lequel la revascularisation immédiate chez les patients stables n'a pas empêché le décès ou l'IDM et suggère que la coronarographie peut ne pas être nécessaire dans cette cohorte de patients, cette conclusion n'est pas valable étant donné le plan de protocole de ces deux essais décisifs.

Les données observationnelles suggèrent que la revascularisation précoce est associée à une probabilité moins élevée de décès et d'IDM chez les patients atteints d'une ischémie au moins modérée observée lors de l'imagerie de perfusion myocardique (MPI),³⁵⁻³⁷ mais ce concept n'a jamais été testé complètement dans un essai clinique de cohorte et randomisé. Dans une petite sous-étude de patients (n=314) qui présentaient des scintigraphies myocardiques d'effort de référence et de suivi à 6-18 mois dans l'étude COURAGE, 105 patients étaient atteints d'une ischémie au moins modérée observée lors de la visite d'inclusion, mesurée par MPI dans un laboratoire central. Parmi ces 105 patients, il y avait une réduction considérablement plus élevée d'ischémie associée à la PCI et au OMT plutôt qu'au OMT seul lors de la MPI de suivi.³⁸ Pour les groupes traités par PCI et OMT combinés, le taux de décès ou d'IDM sur plus de 3,6 ans était de 16 % pour les patients ayant présenté une réduction de l'ischémie par rapport à 34 % pour ceux sans réduction importante de l'ischémie lors de la MPI de suivi. Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle le bénéfice d'une stratégie invasive chez les patients atteints d'une SIHD est plus susceptible d'être observé chez les patients atteints d'une ischémie au moins modérée. Au contraire, une analyse de COURAGE plus récente non publiée des résultats *par traitement* chez 189 patients atteints d'une ischémie au moins modérée observée lors de la MPI de référence mesurée par le laboratoire central, sans tenir compte de la constatation d'une étude de suivi, n'a montré aucune réduction dans les décès / IDM (PCI et OMT par rapport à OMT 24 % contre 21 %, respectivement, rapport de risque [HR] 1,19, intervalle de confiance de 95 % [CI] 0,65-2,18). Le même manque de bénéfice pour la PCI a été

démontré pour une cohorte plus grande de 468 patients atteints d'une ischémie modérée ou sévère déterminée par le centre lors de la visite d'inclusion.

Les données tirées des 9 rapports représentant 5 833 patients suggèrent que 35 à 65 % seulement des patients atteints d'une ischémie modérée ou sévère observée lors de la MPI sont envoyés pour coronarographie.³⁹⁻⁴⁷ Actuellement, on ne sait pas si les taux de coronarographie et de revascularisation sont appropriés pour le traitement optimal des patients. Les résultats des essais COURAGE et BARI 2D sont extrêmement importants pour les médecins traitants des patients atteints d'une SIHD. Toutefois, un essai clinique visant à déterminer le traitement optimal pour les patients atteints d'une SIHD à un risque élevé n'a pas pu être mené avant que les résultats des essais COURAGE et BARI 2D ne soient disponibles. L'ischémie modérée ou sévère est un indicateur de l'augmentation du risque de décès mais un essai clinique mal conçu de patients présentant ce degré d'ischémie a étudié si une stratégie invasive améliorerait les résultats cliniques et la qualité de vie. Au vu du bénéfice clinique potentiel suite à la revascularisation d'une part et les coûts importants d'une stratégie invasive d'autre part, ceci est un problème critique important à résoudre. Les résultats d'ISCHEMIA auront des implications profondes pour les recommandations, la politique en matière de santé et la pratique clinique.

3. HYPOTHÈSE

Une approche invasive (INV) avec coronarographie précoce dans l'intention d'une revascularisation optimale associée à l'OMT réduira l'incidence d'événements indésirables importants sur une moyenne d'environ 4 ans chez les participants atteints d'une SIHD avec une ischémie au moins modérée par rapport à une approche conservative (CON) initiale de l'OMT seul, avec le coronarographie réservée aux symptômes d'angor réfractaire, au syndrome coronarien aigu, à l'insuffisance cardiaque ischémique aiguë ou à l'arrêt cardiaque récupéré.

4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de l'essai ISCHEMIA est de déterminer si une stratégie invasive avec coronarographie précoce de routine suivi d'une revascularisation optimale associée à un OMT réduira le critère d'évaluation composite principal de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal chez les participants atteints d'une SIHD et d'une ischémie au moins modérée sur un suivi moyen d'environ 4 ans par rapport à une stratégie conservatrice initiale d'un OMT seul avec une coronarographie réservée aux symptômes d'angor réfractaire, au syndrome coronarien aigu, à l'insuffisance cardiaque ischémique aiguë ou à l'arrêt cardiaque réanimé.

OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires consistent à comparer les résultats cliniques et économiques suivants chez les participants randomisés aux stratégies INV ou CON :

- Contrôle de l'angor, évalué par l'échelle de Fréquence de l'angor du Seattle Angina Questionnaire (SAQ)
- Qualité de vie propre à la maladie, évaluée par le questionnaire de Qualité de vie du SAQ
- Survenue de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC
- Survenue de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'arrêt cardiaque récupéré ou d'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque
- Décès toute cause
- Décès cardiovasculaire
- IDM non fatal
- Arrêt cardiaque récupéré
- Hospitalisation pour angor instable
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- AVC
- Survenue de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC, d'arrêt cardiaque récupéré ou d'hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque.
- Utilisation, coût et rentabilité des ressources de santé

5. PLAN D'ÉTUDE

L'essai ISCHEMIA est une étude comparative de l'efficacité, randomisée et internationale. Environ 8 000 participants, dans environ 500 centres dans le monde, atteints d'une SIHD et d'une ischémie au moins modérée observée lors de l'imagerie d'effort seront randomisés selon un modèle 1:1 aux stratégies INV ou CON.

5.1 Déroulement de l'étude

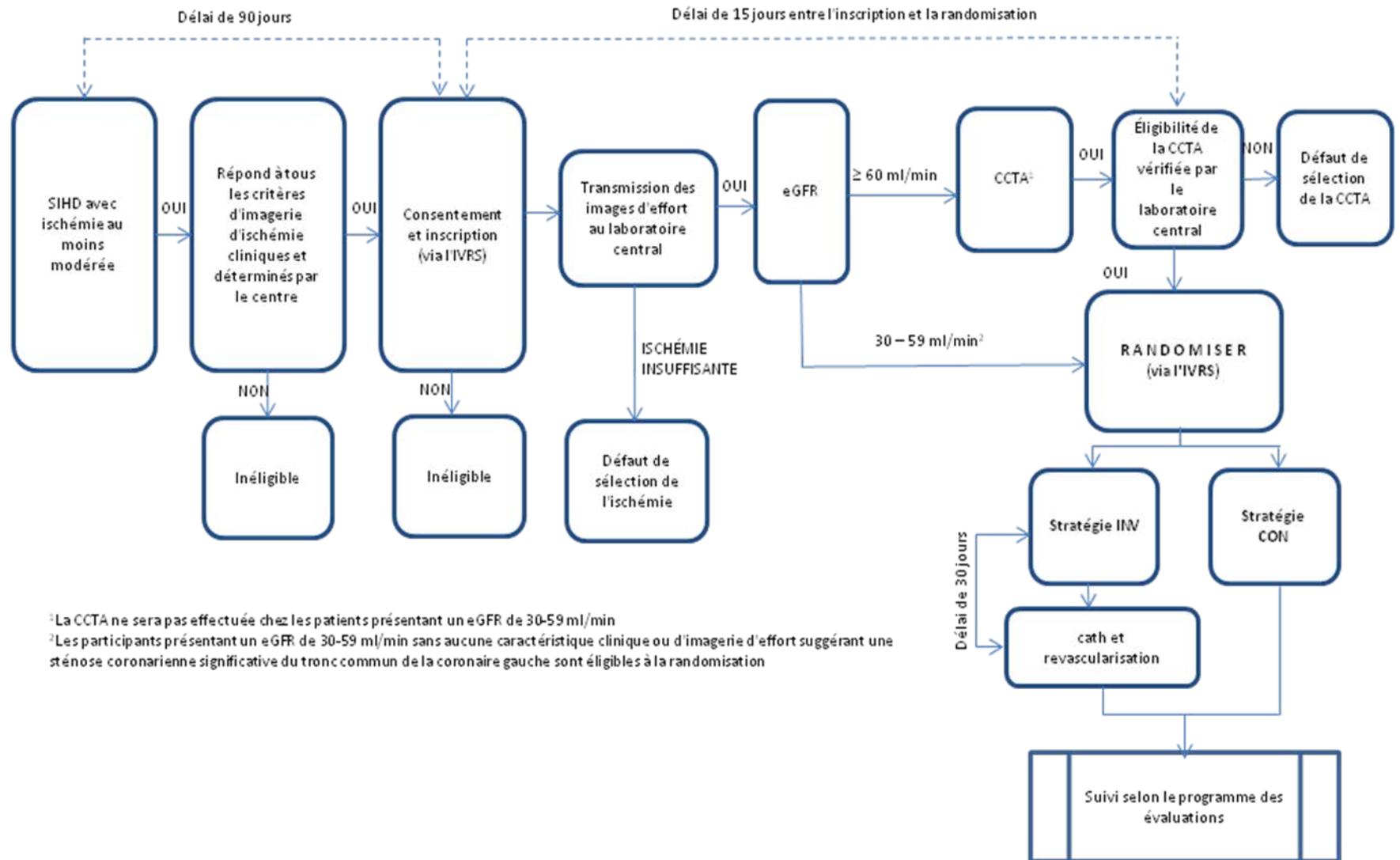
Pour plus d'informations, voir la figure 1. Les patients seront sélectionnés après le test d'ischémie mais avant la coronarographie. Les patients atteints d'une ischémie au moins modérée observée lors de l'imagerie d'effort (voir section 6.1) seront identifiés et sélectionnés selon les critères d'inclusion / d'exclusion cliniques (voir section 5.3). Les patients qui répondent aux critères d'éligibilité (interprétés par le centre) cliniques et d'ischémie et qui sont intéressés par le fait de participer à l'essai s'inscriront en signant un consentement éclairé et en recevant un numéro d'étude via le système de réponse vocale interactif (IVRS) ou le système de réponse interactif basé sur le Web (IXRS) (voir section 6.3). Les images du test d'effort seront transférées au laboratoire central d'imagerie électroniquement pour tous les participants inscrits (voir Figure 1). Tous les participants présentant un eGFR \geq 60 ml/min subiront un CCTA en aveugle. Les images du CCTA seront également transférées électroniquement au laboratoire central de CCTA pour interprétation. Les CCTA seront interprétés par le laboratoire central de CCTA et NON dans le centre. Le participant, le médecin du participant et le centre n'auront pas accès aux résultats du CCTA, sauf si le laboratoire central détermine que les résultats révèlent : 1) une sténose coronarienne significative du tronc commun de la coronaire gauche (définie comme \geq 50 % et non précédemment déviée) ; 2) aucune lésion obstructive (\geq 50 %) dans toute maladie coronarienne importante ; ou 3) des résultats circonstanciels d'importance clinique, comme un anévrisme de l'aorte ou une suspicion de néoplasie. Dans le cas de l'un de ces trois résultats, le participant ne sera pas éligible pour poursuivre l'étude et ces résultats seront communiqués au centre. Les images seront mises à disposition du centre pour un usage clinique. Tous les participants répondant aux critères d'éligibilité du CCTA (voir section 6.5) seront ensuite randomisés à la stratégie INV ou CON via le système IVRS / IXRS.

Les participants présentant une insuffisance rénale modérée (eGFR de 30-59 ml/min) ne subiront pas de CCTA en raison de l'augmentation du risque de développement d'une néphropathie induite par le produit de contraste. Selon le médecin des participants, les participants présentant un eGFR de 30-59 ml/min qui ne sont pas susceptibles d'être atteints d'une sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche passeront directement à la randomisation. (Les patients présentant un eGFR $<$ 30 ml/min ne sont pas éligibles pour l'essai.) Les patients présentant un eGFR de 30-59 ml/min ne seront pas inscrits à l'étude si le médecin soupçonne une sténose du tronc commun de la coronaire gauche sur la base des résultats hémodynamiques d'effort, de l'ECG et de l'imagerie.

Les participants déterminés comme étant éligibles pour la randomisation doivent être randomisés dans un délai de 15 jours à compter du consentement, et les participants

randomisés à la stratégie INV doivent subir une coronarographie dans un délai de 30 jours à compter de la randomisation, avec un traitement par revascularisation optimal (ORT) par la suite si nécessaire. Les participants seront inscrits pendant environ 4 ans. Les participants randomisés seront suivis pendant une moyenne d'environ 4 ans. La période de suivi minimale pour les participants randomisés sera d'environ 18-24 mois à compter de la randomisation du dernier participant. Un programme des évaluations se trouve à la [section 10](#).

Figure 1 Déroulement de l'étude



5.2 Population de l'étude

Patients atteints d'une SIHD et d'une ischémie au moins modérée observée lors de l'imagerie d'effort. La SIHD est synonyme de maladie coronarienne stable et fait référence aux patients atteints d'une maladie coronarienne qui sont stables cliniquement (c'est-à-dire, qui ne se trouvent pas dans une phase instable comme un syndrome coronarien aigu).

5.3 Critères d'inclusion / d'exclusion

La sélection selon les critères d'inclusion / d'exclusion se déroulera en deux phases. Tout d'abord, les critères cliniques et d'ischémie du centre local seront utilisés pour obtenir le consentement éclairé et, ensuite, après avoir obtenu le consentement éclairé mais avant la randomisation, les critères de vérification de l'éligibilité de l'ischémie et du CCTA du laboratoire central seront évalués.

5.3.1 Critères avant le consentement éclairé

Les patients seront sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

Inclusion (avant le consentement éclairé)

1. Une ischémie au moins modérée observée lors du test d'effort par imagerie de qualification (voir [Tableau 1](#))
2. Le participant souhaite donner un consentement éclairé écrit
3. Age \geq 21 ans

Exclusion (avant le consentement éclairé)

1. Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $<$ 35 %
2. Lésion du tronc commun \geq 50 % observée lors d'un scanner coronaire (CCTA) antérieur ou d'une coronarographie antérieure.
3. Coronaropathie non significative ($<$ 50 % de sténose dans tous les vaisseaux épicaudiques principaux) lors d'un CCTA antérieur ou d'une coronarographie effectuée dans les 12 mois
4. Coronaropathie connue dont les lésions ne se prêteraient pas à une revascularisation par angioplastie ou pontage
5. Niveau inacceptable d'angor malgré un traitement médical maximal
6. Patient très insatisfait du traitement médical de l'angor
7. Antécédents de non-respect du traitement médical
8. Syndrome coronarien aigu au cours des 2 mois précédents
9. Angioplastie coronaire ou pontage coronarien au cours des 12 mois précédents
10. AVC au cours des 6 mois précédents ou hémorragie intracrânienne à tout moment

11. Antécédents de tachycardie ventriculaire nécessitant un traitement ou tachycardie ventriculaire permanente symptomatique
12. Insuffisance cardiaque classe III-IV de la NYHA lors de l'entrée dans l'essai ou hospitalisation pour exacerbation d'insuffisance cardiaque chronique au cours des 6 mois précédents
13. Cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique non ischémique
14. Insuffisance rénale terminale dialysée ou taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) < 30 ml/min
15. Valvulopathie sévère ou étant susceptible de relever d'un traitement chirurgical dans les 5 ans
16. Allergie aux produits de contraste iodés qui ne peut pas être correctement prémédiquée
17. Chirurgie importante prévue nécessitant l'interruption du traitement antiplaquettaire double
18. Espérance de vie inférieure à 5 ans en raison d'une comorbidité non cardiovasculaire
19. Grossesse
20. Insuffisance rénale modérée (eGFR de 30-59 ml/min) chez des patients pouvant présenter une sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche
21. Inscrit(e) dans un essai concurrent qui implique un médicament ou dispositif cardiaque non approuvé
22. Incapacité à se conformer au protocole
23. Poids ou taille dépassant les limites autorisées pour le CCTA ou la table de coronarographie.

5.3.2 Critères après inscription (consentement éclairé) et avant la randomisation

Les participants qui donnent leur consentement éclairé et qui sont cliniquement éligibles seront inscrits via le système IVRS / IXRS. Ils sont considérés comme inscrits et subiront une vérification de l'ischémie par le laboratoire central d'imagerie d'effort (et une CCTA en aveugle si l'eGFR \geq 60 ml/min). Seuls les participants répondant aux critères suivants seront randomisés.

Inclusion (après le consentement éclairé et avant la randomisation)

1. Approbation du laboratoire central d'imagerie d'effort de procéder au CCTA ou à la randomisation (voir [Tableau 1](#) et le MOO).
2. Patiente non enceinte (doit être vérifié par un test de grossesse négatif avant le CCTA pour les femmes pas encore ménopausées)

Exclusion (après le consentement éclairé et avant la randomisation)

1. Sténose du tronc commun de la coronaire gauche ≥ 50 % (significative) observée lors du CCTA
2. Absence de coronaropathie significative (< 50 % de sténose) dans tous les vaisseaux épicaudiques principaux lors du CCTA
3. Résultat circonstanciel lors du CCTA ayant une importance clinique (ex. : suspicion de malignité concernant une masse dans les poumons)
4. Développement dans l'intervalle d'un critère d'exclusion clinique ou d'un événement de critère d'évaluation principal ou secondaire.

6. EXAMENS DE L'ÉTUDE

6.1 Étude de l'imagerie d'effort de qualification

Les modalités du test d'effort par imagerie suivantes seront autorisées pour l'inclusion en utilisant l'exercice physique ou l'effort pharmacologique :

- Imagerie de perfusion nucléaire (tomodensitométrie par émission de photons unique [SPECT] ou tomographie par émission de position [TEP])
- Échocardiographie (Écho)
- Imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM)

Les tests d'effort sans imagerie (ECG uniquement) ne seront pas autorisés pour déterminer l'éligibilité. Les critères d'une ischémie au moins modérée avec chaque modalité d'imagerie sont indiqués dans le [Tableau 1](#). Les tests d'effort documentant l'éligibilité peuvent être effectués avant ou après le début et l'ajustement du traitement médical pour la SIHD. De la même manière, les patients prenant déjà le traitement médical pour la SIHD peuvent avoir pris ou non leurs médicaments le jour de l'étude de l'imagerie d'effort documentant l'éligibilité, conformément à la pratique clinique courante.^{36, 37} Un service d'assistance 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 sera à disposition des centres avec la détermination de l'éligibilité, de l'inscription et du respect du protocole.

Tableau 1 : Critères d'une ischémie au moins modérée par modalité de l'imagerie d'effort

Modalité d'imagerie	Critère de diagnostic
Perfusion nucléaire via SPECT ou TEP	≥ 10 % d'ischémie myocardique
Écho	≥ 3/16 segments avec une hypokinésie ou une akinésie induite par l'effort
IRM	perfusion : ≥ 12 % d'ischémie myocardique et/ou mouvement des parois : ≥ 3/16 segments avec une hypokinésie ou une akinésie induite par l'effort

SPECT = tomodensitométrie d'émission de photons unique ; TEP = tomographie par émission de position ; Écho = échocardiographie ; IRM = imagerie par résonance magnétique cardiaque

6.2 Procédure de consentement éclairé

L'investigateur ou son représentant examinera l'étude avec le participant à l'étude de cohorte. Le participant à l'étude de cohorte aura le temps de lire le formulaire de consentement écrit. L'investigateur ou son représentant sera disponible pour répondre aux questions sur l'étude, y

compris sur les examens, les risques et les alternatives. Le formulaire de consentement éclairé sera daté et signé par le patient conformément à la réglementation locale.

En outre, il sera demandé aux participants à l'étude de cohorte d'accepter de donner un échantillon de tissus biologiques et que celui-ci soit utilisé pour un test génétique (ADN). Les participants à l'étude de cohorte seront informés que le fait de refuser de participer à la partie analyse des biomarqueurs ou examen génétique de l'étude n'empêche pas leur participation à l'étude principale. Une copie du formulaire de consentement signé sera remise au participant et l'original sera conservé en lieu sûr avec les dossiers de recherche de chaque participant.

Le consentement spécifique sera obtenu avant tout examen mandaté par le protocole qui nécessite que le consentement (y compris le CCTA) soit donné. Le consentement permettra de transmettre les informations de santé protégées (PHI) au Centre de coordination clinique (CCC) et/ou à l'Organisme de recherche régional qui agit comme Centre de coordination dans le pays / la région, sauf si cela est interdit par les réglementations. Ceci permettra à un autre centre du même pays ou au CCC de suivre les participants si un centre ferme ou ne peut pas continuer le suivi pour quelque raison que ce soit, et de rechercher l'état vital. Les réglementations relatives à la confidentialité dans tous les pays seront suivies (ex. : Health Insurance Portability and Accountability Act (Loi sur la transférabilité et la responsabilité en matière d'assurance-maladie) [HIPAA] aux États-Unis ; Personal Information Protection and Electronic Documents Act (Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques) [PIPEDA] au Canada ; Directive de l'Union européenne sur la confidentialité des données [Directive de l'UE]). En ce qui concerne les participants d'Amérique du Nord uniquement, les PHI seront également envoyées à l'EQOLCC.

6.3 Système de réponse vocale interactif (IVRS) et système de réponse interactif basé sur le Web (IXRS)

L'inscription et la randomisation seront effectuées via l'IVRS ou l'IXRS. Lorsqu'un participant répondant aux critères d'imagerie d'effort et cliniques déterminés par le centre a donné son consentement éclairé, le coordinateur ou l'investigateur de l'étude du centre appellera l'IVRS ou se connectera à l'IXRS pour recevoir un numéro d'identification de participant. À ce stade, le participant est enregistré comme *inscrit*.

Plusieurs options de langues seront disponibles pour les centres internationaux utilisant l'IVRS / l'IXRS. Afin d'éliminer toute erreur de transcription manuelle, l'IVRS / l'IXRS sera programmé pour transmettre électroniquement les données du participant et le numéro d'identification de l'étude afin de créer le dossier du participant dans le système de capture de données électronique (EDC).

Afin de randomiser le participant, le coordinateur ou l'investigateur de l'étude appellera l'IVRS ou se connectera à l'IXRS une deuxième fois. Les sujets répondant à tous les critères d'inclusion / d'exclusion cliniques, du centre et du laboratoire central seront ensuite randomisés à la stratégie INV ou CON et seront enregistrés comme *randomisés*. Ces informations seront transmises au dossier électronique du participant dans le système EDC.

Les informations détaillées sur l'inscription et la randomisation seront fournies dans le MOO et dans les documentations relatives à l'IVRS / l'IXRS.

6.4 Vérification de l'ischémie par le laboratoire central

Les études de l'imagerie d'effort de tous les participants seront transmises électroniquement au laboratoire central d'imagerie d'effort concerné après l'inscription du participant à l'étude. Le laboratoire central examinera et interprétera le degré d'ischémie de toutes les études. L'interprétation du laboratoire central a pour objectif de s'assurer que tous les participants inscrits dans cette étude sont atteints d'une ischémie au moins modérée. Les laboratoires centraux d'ischémie examineront toutes les images d'effort et informeront les centres si les participants sont éligibles pour passer à la prochaine étape, le CCTA (ou la randomisation, si l'eGFR est de 30-59 ml/min). Les participants atteints d'une ischémie légère ou d'aucune ischémie selon l'interprétation du laboratoire central ne sont pas éligibles pour poursuivre l'étude et ne seront pas randomisés.

6.5 Coronarographie par tomодensitométrie (CCTA)

Un scanner coronaire (CCTA) sera effectué pour tous les participants présentant un eGFR ≥ 60 ml/min afin d'identifier et d'exclure les participants atteints d'une sténose du tronc commun de la coronaire gauche obstructive (définie comme ≥ 50 % de sténose significative) et les participants sans sténose coronarienne obstructive (avec < 50 % de sténose dans tous les vaisseaux coronaires épicaudiques). Le personnel de l'étude ne verra pas le CCTA ; seul le laboratoire central de CCTA interprétera les résultats et les centres ne connaîtront pas les résultats du scan. Le scan et l'interprétation ne seront pas stockés dans le système d'imagerie clinique local. Les participants présentant un eGFR de 30-59 ml/min ne subiront pas une CCTA en raison du risque de développement d'une néphropathie induite par le produit de contraste. Dans cette sous-population, les participants peuvent être randomisés si le médecin ne soupçonne pas une sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche en se basant sur les résultats du test d'effort, y compris la partie imagerie. Toutefois, si une sténose significative du tronc commun de la coronaire gauche est suspectée, ces participants ne seront pas inscrits à l'étude.

Les techniques de réduction de rayonnement seront utilisées. Nous prescrivons des protocoles d'acquisition d'image propres au patient normalisés qui permettent un CCTA de haute qualité avec un rayonnement à faible dose. Les méthodes de réduction de rayonnement incluront la modulation de la dose d'ECG, la tension du tube basée sur le poids, la réduction de la couverture de l'axe Z, limitant le champ de vision, et le contrôle automatique de l'exposition. Plus important encore, toutes ces techniques de réduction de dose sont additives, peuvent être programmées dans un seul protocole par défaut et sont disponibles dans tous les scanners CT à détecteur de lignes ≥ 64 . Le groupe de recherche a évalué l'efficacité des techniques de réduction de dose combinées et a trouvé une réduction > 90 % dans la dose de rayonnement biologique (1-2 mSv) sans compromettre la qualité de l'image ou la précision du diagnostic.⁴⁸⁻
⁵² [ENREF 49 ENREF 49 ENREF 49](#) Chaque centre disposera d'un manuel facile à lire et concis et d'une vidéo de formation, préparés pour cet essai, sur la manière d'obtenir des images CCTA de haute qualité avec une faible dose de rayonnement. Concernant les scanners plus récents,

nous utiliserons des algorithmes de réduction de dose, y compris des techniques de déclenchement des ECG de cohorte, de réduction du mouvement et de reconstruction répétitive.

Le laboratoire central de CCTA interprétera les images et les centres seront informés si le participant est éligible ou non en raison d'une sténose coronarienne significative du tronc commun de la coronaire gauche ou de l'absence de sténoses obstructives. Aucune autre définition de l'anatomie ne sera divulguée au participant, aux médecins traitants ou au centre, sauf si le participant n'est pas éligible à la randomisation. Les participants présentant des résultats circonstanciels d'importance clinique, comme un anévrisme de l'aorte ou une suspicion de néoplasie, ne seront pas randomisés et l'interprétation du CCTA, y compris l'anatomie coronaire, sera mise à disposition des médecins traitants. Dans ce cas, les médecins traitants se verront offrir un accès et seront encouragés à examiner les images du scanner au niveau local.

Si un participant qui a consenti à l'essai n'est pas randomisé après le CCTA, malgré la confirmation d'éligibilité par le laboratoire central de CCTA, le maintien de l'investigateur en aveugle sera étudié.

Les participants répondant aux critères cliniques, d'ischémie du laboratoire central et d'éligibilité de CCTA (ou, selon l'avis du médecin, pour les participants présentant un eGFR de 30-59 ml/min) seront randomisés à la stratégie INV ou CON via le système IVRS / IXRS. Le délai pour randomiser un participant après l'obtention de son consentement est de 15 jours (voir Figure 1).

7. STRATÉGIES DE TRAITEMENT

Tableau 3. Composants des stratégies de traitement CON et INV

CON (Section 7.1)	INV (Section 7.2)
<ul style="list-style-type: none">• Traitement médical optimal (OMT ; inclut le traitement de l'angor) (Section 7.3)• Coronarographie provisoire (Section 7.6)	<ul style="list-style-type: none">• Traitement médical optimal (OMT ; inclut le traitement de l'angor) (Section 7.3)• Coronarographie• Traitement par revascularisation optimale (ORT) (Section 7.4)

7.1 Stratégie conservative (CON)

Chez les participants randomisés à la stratégie CON, le traitement initial par **OMT seul sera utilisé** (décrit ci-dessous). Un principe fondamental de la stratégie CON est de restreindre la coronarographie aux participants chez qui l'OMT n'est pas efficace, c'est-à-dire ceux qui souffrent d'un syndrome coronarien aigu, d'une insuffisance cardiaque ischémique aiguë, d'un arrêt cardiaque récupéré ou d'un angor réfractaire au traitement médical optimal. Chez ces participants qui ont besoin d'une coronarographie lors de leur suivi, la revascularisation doit être effectuée en suivant les principes du traitement par revascularisation optimale comme exposé ci-dessous.

7.2 Stratégie invasive (INV)

Chez les participants randomisés à la stratégie INV, **le traitement initial par coronarographie sera effectué, avec une revascularisation ultérieure**, si nécessaire, en se basant sur l'anatomie coronaire et les autres considérations cliniques. Les principes du traitement par revascularisation optimale seront suivis (décrits ci-dessous). En outre, **tous les participants randomisés à la stratégie INV recevront l'OMT comme exposé ci-dessous**.

7.3 Traitement médical optimal (OMT)

L'OMT consistera en une prévention secondaire intensive et complète avec modification du style de vie et l'intervention pharmacologique appliqués de manière égale aux deux groupes de traitement en suivant les régimes de traitement personnalisés basés sur les algorithmes d'objectif de traitement sous la supervision de l'IP du centre et en association avec le médecin généraliste et/ou le cardiologue du participant. L'équipe de recherche, en collaboration avec les médecins traitants du participant, modifiera le traitement médical en continuant à se conformer

aux recommandations des directives. L'équipe de recherche obtiendra les résultats des analyses de laboratoire de routine qui reflètent les objectifs de prévention secondaires réalisés par le médecin du participant et fournira les résultats de toute analyse obtenus par l'étude au médecin du participant. Les interventions comportementales se concentreront sur le fait d'arrêter de fumer, la nutrition, l'activité physique, le contrôle du poids et l'observance du traitement. Les interventions pharmacologiques incluront des traitements anti-athérombotiques et anti-ischémiques. Les objectifs minimum de l'OMT seront ceux recommandés pour les patients atteints d'une SIHD par les organismes nationaux / internationaux (ex. : National Cholesterol Education Program, American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology et Organisation mondiale de la santé). Les détails de cette stratégie se trouvent dans le MOO et seront mis à jour, si nécessaire, au cours de l'essai.

7.3.1 Traitement de l'angor chez les participants randomisés à la stratégie CON

Le traitement médical de l'angor chez les participants randomisés à la stratégie CON s'intensifiera selon l'algorithme de traitement pour l'angor ISCHEMIA (voir le MOO). Pour tous les participants randomisés à la stratégie CON, l'objectif est de contrôler l'angor afin que les participants puissent présenter une bonne qualité de vie. Si le niveau d'angor est inacceptable pour le participant malgré le traitement médical optimal, la coronarographie et la revascularisation potentielle sont recommandées, conformément aux bons soins médicaux.

7.3.2 Traitement de l'angor chez les participants randomisés à la stratégie INV

Les participants randomisés à la stratégie INV qui souffrent d'un angor suite à la revascularisation peuvent être traités médicalement, selon l'algorithme de traitement pour l'angor ISCHEMIA (voir le MOO). Pour tous les participants randomisés à la stratégie INV, l'objectif est de contrôler l'angor afin que les participants puissent présenter une bonne qualité de vie. Contrairement à l'approche des participants randomisés à la stratégie CON atteints d'angor, la coronarographie et la revascularisation répétées peuvent être effectués sans d'abord optimiser le traitement médical chez les participants randomisés à la stratégie INV.

7.4 Traitement par revascularisation optimal (ORT)

Le traitement par revascularisation optimal sera effectué en se basant sur les résultats du cathétérisme diagnostique et les informations cliniques pertinentes. Alors que le choix de la PCI par rapport au CABG (ou traitement médical uniquement dans les cas d'artères coronaires normales, de maladie diffuse touchant les petits vaisseaux, etc.) sera laissé à la discrétion de l'équipe traitante selon les normes et l'expertise locales, plusieurs principes généraux doivent être suivis :

- La modalité de revascularisation sélectionnée doit avoir la plus grande probabilité de soulager de manière sûre et efficace l'ischémie significative dans tous les territoires myocardiques viables d'une taille au moins modérée.
- Les décisions relatives au test de viabilité et à la revascularisation basées sur ces tests doivent être basées sur la pratique clinique courante.

- La revascularisation doit être effectuée avec pour but de soulager toutes les zones d'ischémie significative, c'est-à-dire l'ischémie qui serait détectée par une imagerie non invasive.
- Avant de choisir la modalité de revascularisation, les territoires ischémiques doivent être identifiés en se basant sur les résultats des examens non invasifs, l'angiographie et, dans des cas précis, la FFR (comme exposé dans le MOO).

Les détails de l'ORT se trouvent dans le MOO et seront mis à jour, si nécessaire, au cours de l'essai.

7.4.1 Critères pour le choix de la PCI par rapport au CABG

En général, la décision de choisir entre la PCI et le CABG sera déterminée selon les normes et les pratiques locales de l'hôpital. Les directives des associations professionnelles et les critères d'adéquation doivent être intégrés dans le processus de décision. Il est souhaitable que l'équipe de recherche cardiaque (cardiologue interventionnel et chirurgien cardiaque) discute de chaque cas après l'angiographie diagnostique afin de se mettre d'accord sur la meilleure technique de revascularisation.

Toutefois, il est reconnu que, dans certains cas de maladie coronarienne non complexe, l'efficacité de la PCI « ad hoc » après l'angiographie diagnostique peut être préférée par les participants et les médecins. Si possible, l'équipe cardiaque doit consigner un avis sur chaque participant concernant le meilleur mode de revascularisation, en se mettant d'accord, si possible, et en consignant le désaccord si ce n'est pas possible.

Les détails se trouvent dans le MOO.

7.4.2 Directives relatives à l'intervention coronarienne percutanée optimale

La PCI doit être effectuée d'une manière considérée comme étant optimale par les normes et directives actuelles. La stratégie d'intervention, le choix du dispositif, le traitement médical complémentaire, la préparation préopératoire, les soins postopératoires et les services de soutien ainsi que l'expérience du centre clinique et de l'opérateur sont, chacun(e), des zones où l'efficacité optimale est nécessaire. Les détails de la PCI se trouvent dans le MOO et seront mis à jour, si nécessaire, au cours de l'essai.

7.4.3 Directives relatives à la revascularisation chirurgicale optimale

Le terme « CABG optimal » est réservé à une approche complète de la revascularisation chirurgicale qui réduit au minimum le risque périopératoire et optimise les résultats à court et long terme concernant la nature évolutive de la maladie cardiaque athéroscléreuse. Ceci va bien au-delà des aspects techniques peropératoires de la revascularisation chirurgicale.

Les principes du CABG optimal incluent :

- évaluer avec précision les participants potentiels au CABG
- effectuer une revascularisation (critères anatomiques et physiologiques)
- optimiser le traitement peropératoire, y compris la protection du myocarde

- réduire au minimum les blessures de l'organe et du système associées
- optimiser l'opportunité de perméabilité des greffons à long terme
- optimiser la prévention secondaire de la maladie cardiaque athéroscléreuse suite au CABG.

Les détails du CABG se trouvent dans le MOO.

7.5 Optimisation de l'observance à la stratégie CON

L'observance de la stratégie CON signifie que tous les participants randomisés à la stratégie CON reçoivent l'OMT et qu'aucun ne subit de coronarographie ou de revascularisation, sauf s'ils 1) souffrent d'un syndrome coronarien aigu, d'un arrêt cardiaque réanimé ou d'une insuffisance cardiaque ischémique aiguë ou 2) souffrent d'une angine inacceptable réfractaire au traitement médical optimal (voir le MOO pour la définition et le traitement recommandé de l'angine réfractaire). La coronarographie effectuée pour quelque raison que ce soit, y compris le changement des préférences du médecin ou du participant, n'est pas conforme à la stratégie CON et est considéré comme une violation du protocole. Toutes les violations du protocole seront signalées conformément aux directives indiquées dans le MOO et peuvent nécessiter une notification de l'IRB local comme exigé par les réglementations locales.

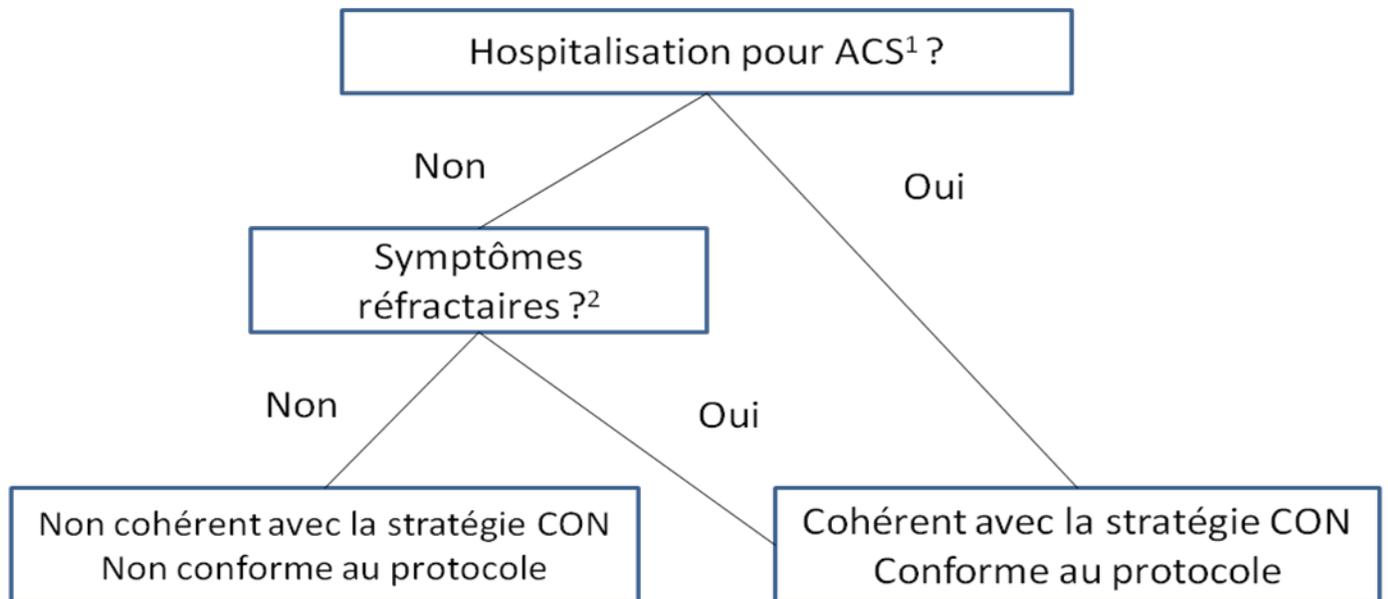
Il est déconseillé aux investigateurs d'effectuer des tests d'effort dans le but de surveiller les participants qui sont stables cliniquement. Les directives relatives au fait d'éviter les croisés chez les participants présentant une aggravation des symptômes en l'absence d'ACS se trouvent dans le MOO. En bref, si l'angine empire, le traitement médical sera plus intense. Si les symptômes sont réfractaires au traitement médical optimal ou deviennent instables, les participants doivent subir une coronarographie. Les investigateurs du centre doivent fournir une documentation, y compris l'intensité actuelle du traitement médical, la fréquence cardiaque, la tension artérielle et un SAQ répété pour documenter l'indication de la coronarographie. Les centres doivent appeler un service d'assistance 24 heures sur 24 lorsque la coronarographie élective est envisagée et ils doivent compléter une liste de contrôle.

7.6 Coronarographie chez les participants randomisés à la stratégie CON

La coronarographie et/ou la revascularisation pour un syndrome coronarien aigu, un arrêt cardiaque réanimé ou une insuffisance cardiaque ischémique aiguë est (sont) conforme(s) à la stratégie CON. De la même manière, la coronarographie pour les symptômes réfractaires (selon la définition de l'essai) est également conforme à la stratégie CON. [La Figure 2](#) décrit la coronarographie chez les participants randomisés à la stratégie CON et les définitions de l'observance et la non-observance du protocole qui s'y rapportent. Après avoir décidé que l'efficacité de la coronarographie chez un participant randomisé à la stratégie CON est conforme à la stratégie CON, les mêmes principes que ceux décrits pour la revascularisation optimale ([7.4](#)) s'appliquent.

Figure 2 Coronarographie chez les participants randomisés à la stratégie CON

Cath chez les participants randomisés à la stratégie CON



¹ ACS = syndrome coronarien aigu, inclut un arrêt cardiaque réanimé et une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ischémique aiguë

² Conformément à la définition de l'essai

8. JOURNAL ET SONDAGE DE SÉLECTION AUXILIAIRES

8.1 Journal de sélection

Pendant la période d'inscription à l'étude, les centres tiendront un journal de sélection écrit et non identifié des patients atteints d'ischémie modérée ou grave déterminée par le centre qui se sont soumis à des tests au laboratoire d'imagerie d'effort principal concerné du centre. Les caractéristiques du patient (âge [enregistré pour les patients < 90 ans, enregistré comme 90 ans si ≥ 90 ans], sexe et, si exclu, le(s) motif(s) d'exclusion) seront consignées.

Le journal de sélection sera envoyé au CCC régulièrement, où il aidera à identifier les principaux motifs pour lesquels les patients ne sont pas inscrits, permettant ainsi au personnel du CCC de développer des plans d'action correctifs pour les centres qui ne satisfont pas l'objectif en termes d'inscription. En fonction du taux d'inscription du centre au fil du temps, le CCC peut décider qu'un centre déterminé n'a plus besoin d'envoyer son journal de sélection, bien que le centre doive continuer à tenir le journal jusqu'à la fin de l'inscription. En cas de mauvaise inscription, il peut être demandé aux centres de fournir des informations comparables au sujet des patients envoyés à la coronarographie sans imagerie d'effort préalable.

8.2 Sondage de sélection

Pour de brèves périodes déterminées, les centres collecteront les données non identifiées de tous les patients atteints d'une ischémie au moins modérée qui sont sélectionnés mais non inscrits par l'équipe de l'étude. Cet effort aura pour but de décrire les caractéristiques des patients qui sont sélectionnés mais non inscrits et de documenter les principaux motifs d'exclusion. Ce sondage de sélection inclura le laboratoire d'imagerie d'effort principal du centre et toute autre source de sélection et de renvoi. Les données seront saisies via un système EDC basé sur le Web qui n'inclura pas les identifiants des patients et seront séparées du système EDC principal de l'essai. À des fins d'analyse, nous comparerons les caractéristiques de référence et le plan de traitement des patients qui ont été sélectionnés et qui satisfaisaient les critères d'inclusion mais qui n'ont pas été randomisés avec ceux qui étaient randomisés. Ces informations donneront une idée de tout parti pris potentiel dans l'inscription à l'essai. Les exemples de données à collecter, si disponibles, incluent :

- Âge (excluant tout âge ≥ 90 ans)
- Sexe
- Race / ethnicité
- FEVG
- Résultats du test d'effort par imagerie (gravité et emplacement de l'ischémie)
- Antécédents médicaux de base tirés du rapport d'imagerie d'effort (si disponibles)
- Présence ou absence de sténose du tronc commun ≥ 50 % observée lors d'un CCTA antérieur ou d'une coronarographie antérieure
- Antécédents d'ACS au cours des 2 derniers mois

- Antécédents de PCI ou de CABG au cours des 12 derniers mois
- Antécédents d'AVC au cours des 6 derniers mois ou hémorragie intracrânienne à tout moment
- Insuffisance rénale terminale lors d'une dialyse ou taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) < 30 ml/min
- Antécédents d'insuffisance cardiaque de classification III / IV NYHA ou admission à l'hôpital au cours des 6 derniers mois
- Chirurgie non cardiaque prévue au cours des 12 prochains mois
- Gravité des symptômes de l'angor
- Traitements anti-angineux actuels
- Volonté de suivre des traitements
- Plan de traitement (ex. : cathétérisme cardiaque, mode de revascularisation le cas échéant)
- Traitement reçu (ex. : cathétérisme cardiaque, mode de revascularisation le cas échéant)
- Motif de non-participation à l'essai

Seules les informations de santé non identifiées seront consignées. Une dispense de consentement éclairé sera obtenue, le cas échéant. Il n'y aura aucun suivi pour ces patients du sondage de sélection.

9. Évaluations de l'étude

9.1 Test de créatinine et de grossesse

Lors de la visite de sélection, un test de créatinine sérum doit être effectué si cela n'a pas déjà été fait au cours des 90 jours précédents. Un test de grossesse est également nécessaire si la participante n'est pas ménopausée.

9.2 Analyses de sang standard

Dans cette population atteinte d'une maladie coronarienne établie, dans le cadre de la pratique standard, les examens suivants seront généralement obtenus par le médecin traitant du participant : hémogramme complet, électrolytes, créatinine, glucose, transaminases hépatiques, profil lipidique et HbA1c. Si les résultats de l'HbA1c sont disponibles pour les participants non diabétiques, ils seront consignés. Si ces résultats d'examen ne sont pas disponibles dans un délai déterminé proche de la visite de randomisation (voir le MOO), ils seront obtenus (HbA1c nécessaire pour les diabétiques uniquement mais recommandé pour tous les participants). Une tentative sera faite pour coordonner les visites de suivi du participant afin qu'elles aient lieu non loin des visites de suivi de routine avec son médecin lorsque les analyses de sang de routine sont effectuées. Lors des visites de suivi, si les bilans lipidiques (et l'HbA1c lors des visites annuelles des diabétiques) ne sont pas disponibles dans le délai déterminé, ils seront obtenus par le coordinateur de l'étude ou les participants seront envoyés chez leur médecin traitant pour faire ces examens.

9.3 Évaluations des critères d'évaluation

Lors de chaque visite après la randomisation, le coordinateur de l'étude demandera aux participants s'ils ont présenté tout symptôme ou un rapport d'un professionnel de santé cohérent avec un événement de critère d'évaluation depuis la dernière visite d'étude. Pour obtenir des instructions détaillées sur la collecte des documents sources, voir le MOO.

9.4 Biomarqueurs sanguins et banque de tissus biologiques de génomique

Les participants randomisés seront invités à participer au protocole de banque de tissus biologiques, sauf si cela est interdit par les réglementations locales. Les participants qui donnent leur consentement éclairé seront invités à autoriser le stockage des échantillons sanguins dans deux protocoles de banque de tissus biologiques, un pour les biomarqueurs et un autre pour le test génétique. Les participants qui refusent de participer à un protocole de banque de tissus biologiques ou les deux sont toujours éligibles pour participer à l'essai principal. Les banques de tissus biologiques serviront de ressources pour des analyses ultérieures. Bien qu'aucune proposition scientifique spécifique ne soit mise en avant dans le protocole actuel, nous anticipons de nombreuses opportunités pour les études accessoires et le partage des ressources avec les autres investigateurs. Les participants seront invités à accepter séparément l'utilisation de leurs échantillons sanguins pour la banque de tissus biologiques de biomarqueurs et la banque de tissus biologiques génétiques (ADN). Si un centre est dans l'incapacité de traiter les échantillons sanguins, il peut toujours participer à la banque

de tissus biologiques génétiques. Dans ce cas, des échantillons de salive peuvent être prélevés chez les participants.

Le sang sera prélevé pour la banque de tissus biologiques lors de la randomisation et peut être prélevé après 3 mois de suivi. Lors de la randomisation, un maximum de 49 ml de tout le sang sera prélevé et sera traité et stocké comme le sérum, le plasma, l'ARN et, le cas échéant, l'ADN. Lors de la visite de suivi de 3 mois, un maximum de 49 ml de sang peut être prélevé.

Des mesures seront prises pour protéger l'identité du donneur d'échantillon sanguin en n'identifiant pas les échantillons biologiques au centre d'inscription. Le lien entre le nom du participant et le code numérique ne sera pas divulgué au personnel gérant les échantillons à la banque de tissus biologiques ou à tout personnel de recherche ayant besoin des échantillons. La stricte conformité et le respect de la chaîne de possession seront observés dans le prélèvement et le stockage des échantillons biologiques. Les détails complets du protocole de banque de tissus biologiques se trouvent dans le MOO.

9.5 Observance du traitement

Afin d'évaluer l'observance du traitement, le questionnaire sur l'observance de Morisky en 4 points (réponses de l'échelle de Likert à 4 questions)⁵³⁻⁵⁶ [ENREF 54 ENREF 54](#) sera complété lors de la visite de randomisation, la visite de 6 mois et toutes les visites ultérieures.

9.6 Évaluation du style de vie

Afin d'évaluer la volonté de chaque patient à changer de comportement en termes de santé, les coordinateurs de l'étude utiliseront des questionnaires développés par le programme d'évaluation et conseil orientés patients pour l'exercice physique et la nutrition. Les réponses à ces questionnaires courts serviront à adapter les conseils liés au changement de style de vie. Ces évaluations auront lieu lors des visites de randomisation, de 3 mois, de 12 mois, annuelle et de clôture.

9.7 Évaluation de la qualité de vie

Afin de quantifier tout le spectre des résultats de qualité de vie signalés du patient dans l'essai ISCHEMIA, différents instruments validés seront utilisés. La qualité de vie associée à l'angor sera mesurée par le Seattle Angina Questionnaire (SAQ) ; les symptômes de dyspnée de l'échelle de dyspnée de Rose ; la fonction physique par l'indice d'état de l'activité de Duke (DASI) propre à la maladie et la sous-échelle des limites physiques du SAQ propre à l'angor ; une évaluation de la santé générale de Rand ; les symptômes de sélection du bien-être psychologique et de la dépression par l'échelle d'effort perçu (PSS) et le questionnaire de santé des patients-8 (PHQ-8) ; une mesure de l'optimisme au sujet de l'avenir du Test d'orientation de la vie – révisé (LOT-R) ; le questionnaire EQ-5D comme mesure de l'état de santé global et générique et les éléments démographiques (ex. : situation familiale, éducation, revenus perçus). Nous utiliserons ces données pour analyser l'état de santé des participants dans les deux groupes au fil du temps afin de quantifier l'ampleur et la trajectoire de la récupération de l'état de santé comme fonction de la stratégie de traitement randomisée.

9.8 Évaluation économique

Comme mesure de l'utilisation médicale, les données d'utilisation des ressources, y compris les hospitalisations, les visites au service des urgences et les interventions et examens cardiaques choisis, seront collectées par les coordinateurs du centre tout au long de l'essai lors de chaque visite ou contact d'étude ISCHEMIA et saisies dans la base de données EDC principale de l'étude. Ces données, associées aux données de facturation (collectées pour les participants à l'étude américains uniquement par l'équipe économique de l'EQOLCC et saisies dans une base de données séparée à partir de la base de données d'étude EDC), serviront à estimer et à comparer les coûts des soins médicaux du point de vue du système de santé américain pour les deux groupes de stratégie de traitement. Elles seront également utilisées, avec les critères d'évaluation cliniques et les données relatives à la qualité de vie, pour calculer le coût différentiel net et l'espérance de vie ajustée à la qualité associés à la stratégie invasive et le rapport de rentabilité différentielle. Les détails se trouvent dans le MOO.

10. PROGRAMME DES ÉVALUATIONS

Présentation des visites

Tous les participants se soumettront aux procédures de sélection d'éligibilité, de consentement éclairé, de CCTA (pour tous les participants présentant un eGFR \geq 60 ml/min) et de randomisation.

Chez les participants randomisés, le suivi aura lieu 1,5, 3, 6 et 12 mois après la randomisation au cours de la première année et tous les 6 mois par la suite, avec des visites cliniques, un suivi téléphonique et d'autres examens décrits ci-dessous (voir [Tableau 4](#) pour le programme des évaluations complet). Le programme des évaluations ([Tableau 4](#)) indique la méthode de contact préférée pour chaque visite. Les visites de six mois peuvent se dérouler par téléphone ou e-mail, en fonction de la stabilité, du contrôle des facteurs de risque et de la distance du participant par rapport à la clinique (« géographie ») ([voir Tableau 4](#)). Dans le cas où une visite clinique prévue n'est pas possible, il faut s'assurer que d'autres formes de contact de suivi du participant soient utilisées, comme l'appel téléphonique, l'e-mail, la communication d'un médecin personnel, d'un autre professionnel de santé associé ou d'un membre de la famille ou l'examen des dossiers de santé électroniques ou des dossiers publics. Après la première année, les participants seront suivis tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'essai, à ce moment les centres seront informés qu'il faut effectuer une visite de clôture.

En fonction du financement supplémentaire, le suivi par téléphone ou par e-mail tous les 6 mois ou la détermination des informations de la base de données sur l'état vital peut continuer après que toutes les visites cliniques aient été effectuées, sauf si cela est interdit par les réglementations locales. Lors de ces contacts de suivi à long terme, les informations sur l'état de santé actuel, les traitements en cours et les hospitalisations seront collectées.

En fonction du financement supplémentaire, le suivi par téléphone, par e-mail et/ou en personne peut avoir lieu pour les participants qui sont inscrits et par la suite exclus de la randomisation en raison des résultats du CCTA. Ceci peut impliquer jusqu'à 5 visites au cours des 18 premiers mois et jusqu'à 2 visites par an par la suite jusqu'à la fin de l'étude. En se basant sur les résultats du CCTA ou du test d'effort, il sera demandé aux participants qui sont exclus de donner leur consentement pour un contact ultérieur à des fins de recherche.

Retrait de l'étude : Il est extrêmement important d'assurer un suivi complet et précis tout au long de l'étude. Toutefois, le participant peut refuser de poursuivre à tout moment la stratégie de traitement qui lui a été assignée. Ceci ne constitue pas un retrait de l'étude. Les participants continueront à être suivis conformément au programme des évaluations. Si le sujet refuse, à tout moment, de continuer les visites d'étude, tous les efforts seront faits pour poursuivre le contact par téléphone, communication écrite, e-mail, contact par procuration avec la famille, les amis ou les professionnels de santé associés ou l'examen du dossier afin de déterminer si des événements de résultats ont eu lieu, sauf si le sujet refuse en particulier un tel suivi. Les bases de données nationales qui enregistrent les décès serviront à déterminer l'état vital, sauf si cela est interdit par les réglementations locales. Le motif (et le niveau) du retrait sera documenté

pour tous les sujets retirés de l'étude ou pour ceux ayant un suivi limité. Le sujet doit indiquer par écrit quel suivi il autorisera, le cas échéant, à tout moment de la discussion de retrait.

Présentation de la Qualité de vie (QOL) et de l'aspect économique

La collecte de données sur l'aspect économique et la QOL, y compris les échelles validées du Questionnaire sur la QOL complet de suivi, sera effectuée 3, 12, 24 et 36 mois après la randomisation et lors de la visite finale ISCHEMIA par des enquêteurs téléphoniques formés du Centre de coordination EQOL (EQOLCC) pour les participants inscrits en Amérique du Nord et par le coordinateur du centre dans les centres en dehors de l'Amérique du Nord. Un questionnaire sur la QOL par procuration obtenu d'un proche, soignant ou dossier médical sera utilisé lorsqu'un participant est décédé dans le délai de suivi, est trop malade ou autrement dans l'incapacité de participer. Enfin, un bref ensemble de points consignait la QOL avec les symptômes d'angor et de dyspnée dans un délai déterminé (bref / symptôme / QOL) sera collecté par le coordinateur du centre et saisi dans la base de données de l'étude de l'EDC lors de chaque visite d'étude pendant 36 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la visite de clôture finale ISCHEMIA. Toutes les données relatives aux symptômes et à la QOL seront traitées et analysées par l'équipe de qualité de vie de l'EQOLCC. Une évaluation de l'hospitalisation dans le cadre de la base de données de l'EDC de l'étude principale sera collectée sur tous les participants randomisés ISCHEMIA lors de chaque visite de suivi d'étude tout au long de l'essai afin d'évaluer l'utilisation des ressources. En outre, dans le cadre des données économiques dans ISCHEMIA, les factures médicales des participants inscrits dans des centres américains seulement seront collectées tout au long de l'essai par l'équipe économique de l'EQOLCC à partir de cette évaluation de l'hospitalisation. Les données relatives à la facturation médicale seront obtenues, extraites, traitées et analysées par l'EQOLCC.

Tableau 4 Programme des évaluations et des examens de l'étude (pour connaître les intervalles de visite, voir le Manuel d'utilisation)

	Visite de sélection	Visite de CCTA	Visite de randomisation (visite d'inclusion)	Cathétérisme et PCI ou CABG	Suivi								
					1,5 m Visite 1	3 m Visite 2	6 m Visite 3	12 m Visite 4	18 m Visite 5	24 m Visite 6	30 m Visite 7	36 m Visite 8	Fréquence au-delà de 36 mois
Sélection d'éligibilité	X												
Consentement éclairé (y compris le consentement pour la banque de tissus biologiques, le cas échéant)	X												
Test de créatinine et de grossesse ^A	X												
Antécédents médicaux / état de santé	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Traitements cardiovasculaires	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Transmission de l'image d'effort au laboratoire central	X												
Classification NYHA* et CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Publication de dossiers médicaux signés			X				X		X		X		Q12 m
Scanner coronaire (CCTA)		X ^B											
Évaluation de l'innocuité ^C		X		X									
Signes vitaux, poids, taille ^D			X		X	X	X ^F	X	X ^F	X	X ^F	X	Q12 m
Résultats de laboratoire standard ^E			X ^F		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 m

^A Créatinine si non effectué dans les 90 jours et grossesse si femmes non ménopausées.

^B CCTA non effectuée si taux de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min ; les images de CCTA en aveugle seront transmises au laboratoire central de CCTA pour interprétation.

^C Évaluation de l'innocuité (se reporter à la section 14.4).

^D La taille est uniquement nécessaire lors de la randomisation, évaluations uniquement nécessaires si la visite se déroule dans une clinique.

^E Les résultats de laboratoire exigés incluent : lipides (de préférence à jeun), transaminases hépatiques (si indiqué) et HbA1c (lors des visites 4, 6, 8 et une fois par an par la suite pour les participants diabétiques). Ces résultats de laboratoire seront demandés au médecin du participant. Si ces résultats ne sont pas disponibles, ils doivent être obtenus par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.

^F Les résultats de laboratoire standard nécessaires lors de la randomisation incluent : hémogramme complet, électrolytes, créatinine, glucose, transaminases hépatiques, profil lipidique et HbA1c pour les participants diabétiques. Demande du médecin du participant, étant donné qu'il est prévu que l'analyse de sang de routine soit effectuée au cours des 6 derniers mois ; si ce n'est pas le cas, elle devra être effectuée à ce moment-là.

Prise de sang de la banque de tissus biologiques			X			X ^G							
Biomarqueurs cardiaques ^H				X									
Électrocardiogramme (ECG) ^I			X	X ^J				X		X			lors de la clôture
Évaluation du style de vie (PACE) ^{***}			X			X		X		X		X	Q12 m
Conseil sur le style de vie (PACE) ^{***}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Questionnaire sur l'observance du traitement de Morisky modifié			X			X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Évaluation complète de la Qualité de vie (QOL) ^K			X			X		X		X		X	lors de la clôture
Symptômes / évaluation de la QOL ^L			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Lancement du traitement médical optimal (OMT)			X										
Évaluation et optimisation du traitement médical ^M					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Coronarographie prévue pour les participants randomisés à la stratégie INV ^N			X										
Évaluation de l'hospitalisation					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m
Évaluation des critères d'évaluation				X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 m

Les visites de suivi seront programmées en se basant sur le délai à compter de la date de randomisation (visite d'inclusion).

*NYHA - New York Heart Association **CCS - Canadian Cardiovascular Society ***PACE - Évaluation et conseil orientés patients pour l'exercice physique et la nutrition (PACE)

^G Peut être demandée.

^H Pour les participants subissant la PCI : CK-MB à 8-16 ± 2 heures ou à la sortie de l'hôpital, l'événement se produisant le plus tôt prévalant (troponine à mesurer si CK-MB indisponible). Pour les participants subissant le CABG : CK-MB à 18 ± 6 heures (troponine à mesurer si CK-MB indisponible). Toutes les mesures de biomarqueurs doivent être enregistrées sur l'eCRF. Il est recommandé d'obtenir une mesure des biomarqueurs avant tout PCI ou CABG.

^I Envoi au laboratoire central d'ECG ; ECG nécessaire pour toutes les admissions cardiaques et revascularisations (avant et après) ; 1 ECG par an facultatif (déposé au centre). Après la randomisation, envoi de l'ECG d'effort et des rapports de test d'effort des tests d'effort de qualification au laboratoire central d'ECG

^J ECG effectué après l'intervention (60 ± 30 min. après la PCI, 3 jours après le CABG)

^K Seattle Angina Questionnaire / indice d'état de l'activité de Duke / point d'état de santé général de Rand / échelle d'effort perçu / questionnaire de santé des patients / test d'orientation de la vie – révisé / EQ-5D / caractéristiques démographiques.

^L Seattle Angina Questionnaire sélectionné / échelle de dyspnée de Rose / EQ-5D.

^M Lors de chaque visite de suivi, l'équipe de recherche, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s) évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude.

^N Coronarographie et revascularisation prévues uniquement dans le groupe randomisé à la stratégie INV. Pour connaître les délais pour effectuer la coronarographie et la revascularisation après la randomisation, voir le MOO. La coronarographie et le traitement par revascularisation optimal doivent être prévus dans les 30 jours qui suivent la randomisation dans le groupe randomisé à la stratégie invasive. Dans le groupe randomisé à la stratégie conservative, la coronarographie et la revascularisation optimale sont réservées aux participants présentant des symptômes d'angor réfractaire ou des événements ischémiques aigus.

Visite de sélection

- Les patients atteints d'une ischémie au moins modérée observée lors du test d'effort par imagerie (voir [Tableau 1](#)) seront évalués comme des candidats d'étude potentiels
- Les antécédents médicaux et cardiaques généraux seront examinés pour éligibilité conformément aux critères d'inclusion / d'exclusion dans la [section 5.3](#)
- La volonté du participant à l'étude de cohorte et de son médecin à participer à l'étude sera confirmée
- Tous les participants à l'étude de cohorte sélectionnés seront enregistrés dans la version papier du journal de sélection
- Les participants à l'étude de cohorte répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion d'ischémie basés sur le centre et cliniques et intéressés de participer à l'étude seront acceptés dans l'étude
- Les participants acceptés présentant un eGFR ≥ 30 ml/min recevront un numéro d'identification d'étude via l'IVRS / l'IXRS. Ces participants sont considérés comme « inscrits » (non randomisés).
- Dosage de créatinine, s'il n'a pas été effectué au cours des 90 jours précédents
- Test de grossesse, si femmes non ménopausées
- Pour les participants inscrits, les images du test d'ischémie seront transmises électroniquement au laboratoire central concerné pour approbation afin de procéder au CCTA (ou la randomisation si l'eGFR est de 30-59 ml/min). (voir la [section 6.4](#))

Visite de CCTA

- Pour les participants présentant un eGFR ≥ 60 ml/min, un CCTA en aveugle sera effectué
- Les images de CCTA en aveugle seront transmises au laboratoire central de CCTA pour interprétation.
- Les participants présentant un eGFR de 30-59 ml/min n'ont pas besoin de faire un CCTA avant la randomisation
- Évaluation de l'innocuité (ex. : complications du CCTA)

Visite de randomisation (visite d'inclusion) (prévue dans les 15 jours qui suivent le consentement du participant)

- Confirmation de la vérification de l'ischémie et de l'éligibilité au CCTA par le laboratoire central
- Les antécédents médicaux, y compris les traitements CV, seront documentés
- Classification NYHA et CCS (voir le MOO)
- Les symptômes / l'évaluation de la QOL seront collectés (avant la randomisation)
- L'évaluation complète de la QOL sera collectée (avant la randomisation)
- Questionnaire sur l'observance du traitement de Morisky modifié (voir le MOO)
- Les signes vitaux, la taille et le poids seront mesurés
- Un ECG à 12 dérivations sera effectué et envoyé au laboratoire central d'ECG ; les résultats de l'ECG d'effort, des symptômes et hémodynamiques seront envoyés au laboratoire central d'ECG
- Les résultats des analyses de laboratoire de routine effectuées dans les 6 mois suivant la visite seront enregistrés, y compris l'HbA1c pour les participants diabétiques. Si ces résultats d'analyse ne sont pas disponibles, une prise de sang pour les analyses de laboratoire de routine sera effectuée lors de cette visite (voir le MOO)
- Prise de sang de référence pour les banques de tissus biologiques de biomarqueurs et génétiques
- Les participants éligibles seront randomisés aux stratégies INV ou CON via le système IVRS / IXRS. (Ces participants sont considérés comme randomisés)
- Les participants randomisés à la stratégie INV doivent subir le cathétérisme, avec une revascularisation optimale à effectuer dans un délai de 30 jours après la randomisation
- L'évaluation et conseil orientés pour l'exercice physique et la nutrition (PACE) sera effectuée pour tous les participants
- Initiation de l'OMT chez tous les participants randomisés conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude

Coronarographie et revascularisation pour les participants randomisés à la stratégie INV (assignée par le protocole) ; s'applique également à toutes les interventions de revascularisation pour les participants randomisés aux deux stratégies de traitement

- Pour la coronarographie et la revascularisation assignées par le protocole (participants randomisés à la stratégie INV), délai de réalisation dans les 30 jours suivant la randomisation

- Revascularisation à effectuer selon le traitement par revascularisation optimal (ORT) (se reporter au MOO)
- Pour les participants subissant une PCI
 - ECG à 12 dérivations à effectuer après la PCI à 60 ± 30 minutes et si nécessaire en cas de douleur thoracique
 - Prise de sang pour le CK-MB à $8-16 \pm 2$ heures après la PCI ou à la sortie de l'hôpital, l'événement se produisant le plus tôt prévalant (troponine à mesurer si CK-MB indisponible)
 - Toutes les mesures de biomarqueurs qui sont obtenues avant ou après l'intervention doivent être enregistrées sur un eCRF
- Pour les participants subissant le CABG
 - ECG à 12 dérivations à effectuer 3 jours après le CABG ou à la sortie de l'hôpital, l'événement se produisant le plus tôt prévalant, et si nécessaire en cas de douleur thoracique
 - Prise de sang pour le CK-MB à 18 ± 6 heures après le CABG (troponine à mesurer si CK-MB indisponible)
 - Toutes les mesures de biomarqueurs qui sont obtenues avant ou après l'intervention doivent être enregistrées sur un eCRF

Visite de 1,5 mois (6 semaines) (Visite 1)

- Évaluation de l'état de santé
- Classification NYHA et CCS (voir le MOO)
- Les signes vitaux et le poids seront mesurés
- Des conseils sur le style de vie selon la PACE seront donnés
- Les symptômes / l'évaluation de la QOL seront collectés
- L'évaluation de l'hospitalisation sera collectée
- Les critères d'évaluation seront évalués
- Obtention des résultats de laboratoire du médecin traitant du participant pour les lipides (de préférence à jeun) et les transaminases hépatiques (si indiqué). Si elles ne sont pas disponibles, ces analyses doivent être obtenues par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.
- L'équipe de recherche, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude.

Visite de 3 mois (Visite 2)

- Évaluation de l'état de santé
- Classification NYHA et CCS (voir le MOO)
- Les signes vitaux et le poids seront mesurés
- Une évaluation et des conseils sur le style de vie selon la PACE seront effectués
- Les symptômes / l'évaluation de la QOL seront collectés
- L'évaluation complète de la QOL sera collectée
- L'évaluation de l'hospitalisation sera collectée
- Une prise de sang pour la banque de tissus biologiques sera effectuée
- Les critères d'évaluation seront évalués
- Obtention des résultats de laboratoire du médecin traitant du participant pour les lipides (de préférence à jeun) et les transaminases hépatiques (si indiqué). Si elles ne sont pas disponibles, ces analyses doivent être obtenues par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.
- L'équipe de recherche, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude.

Visites de 6 / 18 / 30 mois (Visites 3, 5, 7 respectivement)

- Évaluation de l'état de santé
- Classification NYHA et CCS (voir le MOO)
- Les signes vitaux et le poids seront mesurés (uniquement en cas de visite clinique)
- Questionnaire sur l'observance du traitement de Morisky modifié (voir le MOO)
- Des conseils sur le style de vie selon la PACE seront donnés
- Les symptômes / l'évaluation de la QOL seront collectés
- L'évaluation de l'hospitalisation sera collectée
- Les critères d'évaluation seront évalués
- Obtention des résultats de laboratoire du médecin traitant du participant pour les lipides (de préférence à jeun) et les transaminases hépatiques (si indiqué). Si elles ne sont pas disponibles, ces analyses doivent être obtenues par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.

- L'équipe de recherche, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude.

Visites de 12 / 24 / 36 mois (Visites 4, 6, 8 respectivement)

- Évaluation de l'état de santé
- Classification NYHA et CCS (voir le MOO)
- Les signes vitaux et le poids seront mesurés
- Un ECG à 12 dérivations sera effectué et soumis au laboratoire central uniquement lors de la visite de 24 mois. ECG facultatif à conserver au centre lors de la visite de 12 mois
- Questionnaire sur l'observance du traitement de Morisky modifié (voir le MOO)
- Une évaluation et des conseils sur le style de vie selon la PACE seront effectués
- Les symptômes / l'évaluation de la QOL seront collectés
- L'évaluation complète de la QOL sera collectée (jusqu'à 36 mois)
- L'évaluation de l'hospitalisation sera collectée
- Les critères d'évaluation seront évalués
- Obtention des résultats de laboratoire du médecin traitant du participant pour les lipides (de préférence à jeun), les transaminases hépatiques (si indiqué) et la HbA1c pour les participants diabétiques. Si elles ne sont pas disponibles, ces analyses doivent être obtenues par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.
- L'équipe de recherche, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude.

Continuation des visites de suivi (tous les 6 mois après la visite de 36 mois jusqu'à la clôture)

- Évaluation de l'état de santé
- Classification NYHA et CCS (voir le MOO)
- Signes vitaux et poids (uniquement lors de chaque visite clinique de 12 mois)
- Questionnaire sur l'observance du traitement de Morisky modifié

- Évaluation du style de vie selon la PACE (uniquement à chaque visite de 12 mois)
- Conseil sur le style de vie selon la PACE
- Les symptômes brefs / l'évaluation de la QOL seront collectés
- L'évaluation de l'hospitalisation sera collectée
- Les critères d'évaluation seront évalués
- Obtention des résultats de laboratoire du médecin traitant du participant pour les lipides (de préférence à jeun) et les transaminases hépatiques (si indiqué). HbA1c (uniquement chez les participants souffrant de diabète à chaque visite de 12 mois). Si elles ne sont pas disponibles, ces analyses doivent être obtenues par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.
- L'équipe de recherche, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations des directives et aux algorithmes de l'étude.

Visite de clôture (en plus de toutes les évaluations pour la visite prévue régulièrement)

- L'ECG à 12 dérivations sera effectué et soumis au laboratoire central
- L'évaluation complète de la QOL sera collectée
- Obtention des résultats de laboratoire du médecin traitant du participant pour les lipides (de préférence à jeun) et la HbA1c pour les participants diabétiques. Si elles ne sont pas disponibles, ces analyses doivent être obtenues par le médecin traitant du participant ou le personnel d'étude.

11. ARBITRAGE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES

Un Comité d'arbitrage des événements cliniques indépendant (CEC) examinera et arbitrera tous les événements de critères d'évaluation principaux et les critères d'évaluation secondaires sélectionnés en aveugle et en se basant sur les définitions de l'étude. Les critères d'évaluation à arbitrer incluent la santé (y compris la cause), l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque réanimé, l'hospitalisation pour une angine instable, l'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque, l'AVC et l'accident ischémique transitoire. Étant donné que l'essai n'est pas en aveugle et afin d'atténuer les partis pris dans la détermination des événements, plusieurs stratégies seront utilisées pour identifier (« déclencher ») tous les critères d'évaluation suspectés chez tous les participants, y compris les outils de collecte de données conçus avec attention qui aident les centres à se concentrer sur les événements de critères d'évaluation principaux, la sélection des données du laboratoire central d'ECG, la formation de l'investigateur et du coordinateur du centre au sujet des procédures du CEC et le traitement des événements découverts par les médecins lors de l'examen des documents sources relatifs aux critères d'évaluation déjà identifiés. Il faut faire attention de cacher aux examinateurs toute information qui pourrait identifier le participant ou pourrait révéler l'attribution de la stratégie de traitement randomisée. Les membres du CEC n'ont pas accès à l'attribution de la stratégie de traitement afin d'éviter les partis pris, ce qui constitue un problème important dans cet essai qui n'est pas en aveugle.

12. CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES ET PLAN D'ANALYSE

12.1 Détermination de la taille de l'échantillon et puissance statistique

12.1.1 Considérations et hypothèses

La taille de l'échantillon d'environ 8 000 participants randomisés a été choisie pour produire une puissance élevée afin de tester l'hypothèse de supériorité principale selon des hypothèses raisonnables au sujet de la fréquence du critère d'évaluation composite principal, de l'importance de la différence dans les taux d'événements pour les stratégies INV par rapport aux stratégies CON et du modèle d'accumulation et d'abandon. En se basant sur la répartition de la maladie coronarienne dans cette population (documentation du laboratoire central d'une ischémie au moins modérée ; documentation du CCTA d'une CAD obstructive) et en se basant sur les données non publiées de l'essai COURAGE et de plusieurs registres d'imagerie d'effort observationnels, le pourcentage de participants présentant le critère d'évaluation composite principal dans les 4 ans qui suivent la randomisation dans le groupe randomisé à la stratégie CON a été prévu comme étant de 20 % (plage entre 15 %-25 %). En plus du taux d'événements CON, un facteur important supplémentaire de la taille de l'échantillon nécessaire est l'importance du bénéfice que l'on peut raisonnablement prévoir d'obtenir avec la stratégie INV. Cette détermination a été basée sur plusieurs facteurs, y compris (i) les estimations de la taille de l'effet des études associées ; (ii) l'augmentation anticipée de la taille de l'effet en utilisant le CCTA pour exclure les CAD non obstructives ; (iii) le potentiel des participants randomisés à la stratégie CON d'avoir une coronarographie en violation du protocole ; et (iv) l'évaluation par l'investigateur de la taille de l'effet minimale nécessaire pour avoir un impact et une pertinence clinique. Après avoir attentivement pris en compte ces facteurs et d'autres facteurs, la taille de l'échantillon a été formulée pour fournir une puissance élevée afin de détecter une réduction relative de 15 % (c'est-à-dire de 20 % à 17 % au bout de 4 ans) dans le taux de 4 ans du critère d'évaluation composite principal pour les participants randomisés à la stratégie INV par rapport à ceux randomisés à la stratégie CON (pour d'autres hypothèses, voir le pied de page du [Tableau 5](#)). En reconnaissant que les taux d'événements et les différences des résultats dans ISCHEMIA peuvent être différents des hypothèses, la taille de l'échantillon nécessaire a également été calculée pour différentes combinaisons plausibles de valeurs de paramètres. La taille finale de l'échantillon a été choisie pour fournir la puissance adéquate, même si nos hypothèses actuelles s'avèrent optimistes. La perte de puissance due au non-respect du protocole s'est reflétée dans l'analyse de la taille de l'échantillon en calculant la puissance avec un effet de traitement supposé relativement modeste (20 % contre 17 %). Idéalement, avec un respect parfait du protocole, un effet de traitement plus élevé serait plausible. Bien que les objectifs de l'étude soient formulés en termes d'analyse d'une hypothèse (c'est-à-dire que la stratégie INV est supérieure), un autre objectif important consiste à estimer l'importance de la différence dans les résultats (jusque dans un niveau acceptable de précision statistique), sans tenir compte de quelle stratégie (le cas échéant) s'avère supérieure. Par conséquent, l'étude est alimentée pour une estimation précise des paramètres (c'est-à-dire des intervalles de confiance étroits) ainsi que la puissance de l'analyse de l'hypothèse.

12.1.2 Résumé de la puissance et de la précision

Comme indiqué dans les [Tableaux 5](#) et [6](#) ci-dessous, la taille de l'échantillon prévue d'environ 8 000 participants randomisés entraînera une estimation du rapport de risque qui diffère du véritable rapport de risque seulement d'un facteur de 1,11 avec une probabilité de 95 % et créera une puissance ≥ 90 % pour comparer le critère d'évaluation composite principal dans les deux groupes randomisés, en supposant que le taux cumulatif de 4 ans du critère d'évaluation composite principal est de 20 % chez les participants randomisés à la stratégie CON et est inférieur par un facteur de 15 % (c'est-à-dire qu'il a baissé de 20 % à 17 %) chez les participants randomisés à la stratégie INV. La puissance sera ≥ 80 % si le taux d'événements de 4 ans du critère d'évaluation composite principal baisse de 13 % au lieu de 15 %, toujours en supposant que le taux de 4 ans est de 20 % dans la stratégie CON. Par conséquent, nous avons une excellente puissance, même une prévision de taille d'effet plus conservatrice. Enfin, la puissance sera ≥ 80 % si le taux cumulatif de 4 ans du critère d'évaluation composite principal est de 15 % au lieu de 20% dans le groupe randomisé à la stratégie CON et est réduit par un facteur de 15 % dans le groupe randomisé à la stratégie INV. Par conséquent, nous avons une excellente puissance avec une estimation plus conservatrice de l'incidence du critère d'évaluation principal. La puissance et la précision dans d'autres hypothèses sont résumées dans le [Tableau 5](#) et le [Tableau 6](#) ci-dessous.

Tableau 5. Puissance estimée comme fonction du taux d'événements cumulatif de 4 ans anticipé dans la stratégie CON et la réduction du risque cumulative de 4 ans dans la stratégie INV (Δ)

Taux d'événements de 4 ans anticipé CON	Puissance estimée		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
% d'événements			
10 %	48 %	60 %	72 %
15 %	67 %	80 %	89 %
20 %	82 %	92 %	97 %
25 %	92 %	97 %	99 %
30 %	97 %	99 %	≥ 99 %

REMARQUE : Δ indique la réduction relative du taux d'événements de 4 ans des groupes randomisés à la stratégie INV par rapport à ceux randomisés à la stratégie CON. **Hypothèses :** test logarithmique par rangs bilatéral avec $\alpha = 0,05$; 4 000 participants par groupe ; suivi moyen de 3,7 ans ; perte jusqu'au suivi de 0,85 % par an ; les temps de survie suivent la distribution exponentielle.

Tableau 6. Plage de précision estimée (marge d'erreur) comme fonction du taux d'événements cumulatif de 4 ans anticipé dans la stratégie CON et la réduction du risque cumulative de 4 ans dans la stratégie INV (Δ)

Taux d'événements de 4 ans anticipé CON	Marge d'erreur (MOE)		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
% d'événements			
10 %	1,16	1,16	1,16
15 %	1,13	1,13	1,13
20 %	1,11	1,11	1,11
25 %	1,10	1,10	1,10
30 %	1,09	1,09	1,09

REMARQUE : La MOE est l'antilogarithme de la demi-largeur prévue de l'intervalle de confiance de 95 % pour le rapport de risque. **Hypothèses :** basées sur le modèle de Cox à une variable avec un indicateur de traitement binaire et des intervalles de confiance de 95 % de type Wald. Pour plus d'hypothèses, voir le Tableau 5.

12.2 Plan d'analyse statistique

Toutes les comparaisons de traitement importantes entre les groupes randomisés seront effectuées conformément au principe d'« intention de traiter », c'est-à-dire que les participants seront analysés (et les critères d'évaluation attribués) en fonction de la stratégie randomisée, indépendamment de l'examen ou du traitement invasif ultérieur. Des comparaisons statistiques seront effectuées en utilisant des tests d'hypothèse bilatéraux. Un plan d'analyse statistique sera finalisé avant la fin de l'essai et l'analyse des données.

12.2.1 Analyse du critère d'évaluation principal

La comparaison statistique des deux groupes randomisés concernant le critère d'évaluation principal sera une analyse « temps jusqu'à l'événement » et sera, par conséquent, basée sur le temps depuis la randomisation jusqu'à la première occurrence de l'une des composantes du critère d'évaluation composite principal (décès CV ou IM non fatal). Les risques proportionnels de Cox constitueront l'outil analytique principal pour évaluer les différences dans les résultats entre les deux groupes randomisés. Afin de préserver la puissance face à l'homogénéité des participants, la comparaison globale peut être ajustée pour un ensemble sélectionné de covariables de référence importantes d'un point de vue pronostique qui seront définies avec précaution et préspecifiées dans le plan d'analyse statistique. Le niveau d'importance de l'évaluation du critère d'évaluation principale sera $\alpha=0,05$. En plus de la régression de Cox, les probabilités de survie sans événement seront estimées comme fonction du délai de suivi dans chaque groupe de traitement à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et présentées avec les intervalles de confiance de 95 % disponibles. Si les données établissent une différence générale de résultats entre les groupes de stratégie de traitement, nous examinerons davantage si l'effet thérapeutique est le même pour tous les participants ou s'il varie en fonction

des caractéristiques particulières des participants, qui seront au préalable spécifiées dans le plan d'analyse statistique.

12.2.2 Analyse des critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires qui seront mesurés incluent : (1) la qualité de vie telle que mesurée par l'échelle de Fréquence de l'angor et l'échelle de Qualité de vie du SAQ, (2) le critère composite d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un AVC, (3) le critère composite d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal, d'une réanimation suite à un arrêt cardiaque ou d'une hospitalisation pour un angor instable ou une insuffisance cardiaque, (4) les décès toute cause, (5) les décès CV, (6) les IDM, (7) les arrêts cardiaques réanimés, (8) les hospitalisations pour un angor instable, (9) les hospitalisations pour une insuffisance cardiaque, (10) les AVC, (11) le critère composite d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal, d'une réanimation suite à un arrêt cardiaque ou d'une hospitalisation pour une angor instable ou une insuffisance cardiaque et (12) l'utilisation, le coût et la rentabilité des ressources de santé. Les plans pour l'analyse des critères d'évaluation de la qualité de vie et économiques sont abordés ci-dessous dans les [Sections 12.2.4](#) et [12.2.5](#). Pour les autres critères d'évaluation secondaires, l'analyse sera similaire au critère d'évaluation principal, utilisant le temps écoulé entre la randomisation et la première apparition des critères d'évaluation secondaires spécifiques en tant que variable de réponse.

Des définitions opérationnelles explicites de chaque critère d'évaluation de l'étude seront documentées dans la charte du Comité des événements cliniques et dans le plan d'analyse statistique avant la réalisation d'analyses ouvertes. Pour l'infarctus du myocarde, nous allons fournir une définition principale (adaptée de la définition universelle de l'IDM⁵⁷ ; à utiliser pour l'analyse primaire des critères d'évaluation principaux et secondaires). D'autres définitions (à utiliser dans les analyses secondaires) incluront la définition universelle de l'infarctus du myocarde et les critères permettant de classer les infarctus importants. Les instruments de collecte de données et le processus de prise de décisions permettront la constitution de critères alternatifs de définitions de l'infarctus du myocarde.

12.2.3 Plan d'intervention pour les événements de critères principaux insuffisants

Le taux d'événements prévu de 20 % au bout de 4 ans pour le critère principal combiné chez les participants randomisés à la stratégie CON était basé sur des données d'origine variée, y compris la sous-étude nucléaire COURAGE et plusieurs registres d'imagerie d'effort. Même si nous pensons que le taux prévu est raisonnablement conservatif, une estimation précise acceptable du véritable taux d'événements du critère d'évaluation principal ne sera pas connue jusqu'à un recrutement important de participants et la réalisation d'un suivi. Afin de garantir que l'analyse primaire est efficace et utile, un plan prospectif permettant un suivi étendu et/ou le changement du critère principal en fonction du taux global d'événements sera mis en place avant la première révision des données de l'essai qui ne sont pas en aveugle. À un moment donné au cours de l'essai, une analyse sera réalisée afin d'estimer le taux d'événements global du critère d'évaluation principal et de prévoir le nombre final d'événements observés. Si la

puissance inconditionnelle estimée (c'est-à-dire basée sur le taux d'événements global, pas sur le groupe de traitement) est inférieure au taux de 90 % visé à l'origine, l'une ou plusieurs des options suivantes seront envisagées :

1. Augmenter le suivi pour permettre l'apparition de plus d'événements.
2. Remplacer le critère d'évaluation principal par un critère qui apparaît plus fréquemment.
 - Le critère d'évaluation principal actuel deviendrait un critère d'évaluation secondaire.
 - Le nouveau critère d'évaluation principal suggéré serait le composite d'un décès CV, d'un IDM, d'un arrêt cardiaque réanimé ou d'une hospitalisation pour angor instable ou pour insuffisance cardiaque.
3. Suivre la recommandation d'un comité consultatif indépendant.

Un comité consultatif indépendant, différent du DSMB, sera convoqué dans le but de réviser les estimations de puissance inconditionnelle et de formuler une recommandation destinée au directeur du NHLBI. Les membres de ce comité n'auront pas accès aux données qui ne sont pas en mises en aveugle par groupe de traitement ou à d'autres données qui pourraient influencer leur recommandation.^{58, 59} Les détails supplémentaires seront finalisés en collaboration avec le DSMB et enregistrés dans le plan d'analyse statistique avant la première analyse intermédiaire ouverte.

12.2.4 Analyse de la qualité de vie (QOL)

Toutes les comparaisons de la QOL adhéreront au principe de l'intention de traitement. Pour chaque mesure de la QOL examinée dans cette étude, les analyses de données se dérouleront en plusieurs étapes. Premièrement, nous fournirons une simple analyse descriptive et comparative en fonction de l'intention de traitement. Les estimations de puissance statistique pour cette partie de notre analyse, en fonction des données collectées au cours de l'essai COURAGE, démontrent que nous devrions présenter un excès de puissance de 99 % pour détecter le quart des différences SD sur nos 3 principales mesures de la QOL. Deuxièmement, nous examinerons les changements au cours du temps par rapport à la visite d'inclusion et nous identifierons les déterminants principaux de ces changements à l'aide de l'analyse de régression. Puisqu'il n'existe actuellement aucun consensus dans la littérature statistique quant au meilleur moyen de traiter les divers problèmes de comparaisons résultant du test de chaque échelle individuelle de manière séparée, nous proposons deux approches complémentaires. D'abord, nous préciserons au préalable l'échelle de fréquence des angines et de la QOL du SAQ en tant que mesure spécifique de maladie coronarienne d'intérêt principal et attribuerons toutes les autres comparaisons à un statut secondaire (descriptif). Ensuite, nous emploierons une méthodologie de modèle variée qui utilise toutes les données relatives à la QOL disponibles à chaque point d'évaluation de l'étude pour modéliser le profil de temps (effet fixe). En utilisant le modèle ajusté, nous pouvons estimer la différence générale entre les mesures de la QOL et tester l'hypothèse globale selon laquelle il n'existe aucune différence dans le temps. Nous pouvons également estimer la différence des zones sous les deux courbes de traitement

de la QOL (et tester l'hypothèse selon laquelle il n'existe aucune différence, en moyenne). De plus, nous pouvons évaluer les différences de QOL à la fin de l'étude ou à des points intermédiaires. Enfin, pour aborder l'éventualité selon laquelle il existerait des différences internationales de QOL malgré notre utilisation d'instruments largement validés sur le plan culturel, nous examinerons les interactions entre les principaux résultats de la QOL, le traitement et la région géographique.

12.2.5 Analyse de l'économie de la santé

Les analyses de l'économie de santé pour ISCHEMIA seront constituées de deux parties principales : une comparaison des coûts empiriques de l'intention de traitement et une analyse de la rentabilité. Les comparaisons statistiques primaires entre les deux groupes de traitement des coûts empiriques seront réalisées en fonction de l'intention de traitement. Les participants recrutés en dehors des États-Unis seront exclus des analyses primaires du coût de l'intention de traitement. Les limites de confiance autour des différences de coût observées seront constituées à l'aide de méthodes d'amorçage.

Les analyses de rentabilité estimeront le coût différentiel nécessaire pour ajouter une année de vie supplémentaire avec le groupe randomisé à la stratégie INV par rapport au groupe randomisé à la stratégie CON. Dans les analyses secondaires, nous appliquerons des poids de l'utilité pour évaluer le coût différentiel par année de vie ajustée sur la qualité de vie avec la stratégie INV par rapport à la stratégie CON. Ces analyses seront réalisées d'un point de vue social et utiliseront un horizon temporel couvrant la vie entière de manière à ce que la rentabilité différentielle estimée et les rapports coût-utilité puissent être comparés aux repères sociétaux. Nous allons également calculer les ratios coût-efficacité (ou coût-utilité) dans cet essai, bien que la valeur de ces ratios soit limitée en raison de leur non-prise en compte des bénéfices et coûts à long terme et de l'absence de repères de comparaison. Le coût sera ajusté par rapport à l'inflation et les coûts et l'espérance de vie seront ajustés pour présenter une valeur à un taux d'actualisation annuel de 3 %. Des points des courbes d'acceptabilité de la rentabilité qui indiquent la probabilité selon laquelle l'intervention est rentable pour une série de seuils de consentement à payer seront établis. Des analyses de sensibilité approfondies seront réalisées.

12.2.6 Analyse intermédiaire

Pour des raisons éthiques, l'examen intermédiaire des critères d'évaluation clinique et des principaux événements d'innocuité sera effectué à des intervalles réguliers au cours de l'essai. Un Comité de surveillance des données et de l'innocuité (DSMB) nommé par le NHLBI évaluera la sécurité des participants et examinera l'efficacité de l'essai ([voir 14.1](#)). L'objectif principal de ces analyses intermédiaires est d'assurer la sécurité des participants de l'essai et d'évaluer les données de critères accumulées par le groupe de traitement pour tester les éventuelles différences favorisant l'une des deux stratégies de traitement. De plus, la surveillance provisoire impliquera une révision du recrutement des participants, le respect du protocole d'étude, le statut de la collecte de données, une évaluation de la cohérence des taux d'événement du groupe témoin avec les taux hypothétiques dans les calculs de tailles d'échantillons et d'autres facteurs qui reflètent le déroulement global et l'intégrité de l'étude. Les analyses intermédiaires

pouvant être effectuées lorsque l'examen d'un événement est en cours, celles-ci seront d'abord basées sur des événements examinés puis sur tous les meilleurs événements disponibles, c'est-à-dire, tels qu'examinés par le CEC s'il est présent ou, tels que l'eCRF / l'investigateur l'ont défini, si l'événement n'a pas encore été examiné par le CEC. Les résultats des analyses intermédiaires et des rapports d'état seront examinés avec soin et de manière confidentielle par le DSMB. Des plans détaillés pour la surveillance provisoire seront documentés dans un plan d'analyse séparé du DSMB.

Les comparaisons intermédiaires selon la stratégie de traitement se concentreront sur la mortalité toute cause et sur le critère d'évaluation composite principal (décès cardiovasculaire et IM). Le modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement en tant que covariable sera utilisé pour l'analyse. Les estimations de rapports de risques et les intervalles de confiance à 95 % comparant les stratégies CON et INV seront consignées. Afin de représenter les tests de signification répétés des données accumulées, la méthode de groupe séquentielle de Lan et DeMets⁶⁰ sera utilisée comme guide d'interprétation de ces analyses intermédiaires. Les limites de contrôle pour chaque critère d'évaluation seront basées sur une fonction de consommation double symétrique de type O'Brien-Fleming avec un niveau de signification global double de $\alpha = 0,05$. La méthode O'Brien-Fleming nécessite d'importantes valeurs critiques au début de l'étude mais des valeurs critiques modérées à mesure que l'essai progresse.⁶¹ Ces limites de contrôle proposées sont destinées à guider l'interprétation des analyses intermédiaires et non pas à servir de règle pour un arrêt anticipé.

Un paramètre essentiel supplémentaire pour la surveillance provisoire sera la fréquence de cathétérisme précoce parmi les participants randomisés à la stratégie CON. Ces cathétérismes seront classés en fonction de (1) si le cathétérisme a été autorisé par le protocole (ex. : des symptômes réfractaires documentés) et (2) si le cathétérisme a été précédé d'un événement non fatal du critère principal (ex. : un IDM). Un modèle de cathétérisme précoce fréquent chez les participants randomisés à la stratégie CON sans événement de critère préalable suggérerait que l'étude pourrait avoir des difficultés à atteindre une puissance statistique élevée. De plus, si cela est dû à des violations fréquentes du protocole, une constatation qu'aucun traitement n'a été effectif serait difficile à interpréter. Pour faire face à ces préoccupations, les taux de cathétérisme précoce chez le groupe randomisé à la stratégie CON seront analysés et rapportés en mettant l'accent sur l'estimation de la probabilité selon laquelle un participant randomisé à la stratégie CON subira un cathétérisme dans un délai déterminé et avant un événement de critère d'évaluation. Pour obtenir cette probabilité, la répartition du « moment de la randomisation au cathétérisme » pour les participants randomisés à la stratégie CON sera estimée en utilisant la méthode de la fonction de l'incidence cumulative pour les risques concurrents.⁶² Pour cette dernière analyse, le suivi des participants sera censuré à la date du dernier contact ou se terminera après le premier événement de critère d'évaluation principal du participant, l'événement se produisant le plus tôt prévalant.

Le jugement relatif à la poursuite de l'étude impliquera l'ampleur des différences observées entre les stratégies randomisées et le degré d'importance statistique, mais également un examen attentif de beaucoup d'autres facteurs importants, y compris la nécessité d'une estimation précise des paramètres, l'ensemble du déroulement et de l'intégrité de l'essai (y

compris la fréquence de cathétérisme chez le groupe randomisé à la stratégie CON, tel que mentionné plus haut) et les informations disponibles tirées d'autres études au moment des délibérations du DSMB. Si un seuil est dépassé au début de l'essai, ce résultat doit être tempéré sachant que la revascularisation peut représenter un danger au début mais un bénéfice à long terme. Bien que nous ayons émis l'hypothèse que les résultats seront améliorés par la stratégie INV, il est important de souligner qu'un petit effet du traitement pour le critère d'évaluation principal n'est pas nécessairement un résultat négatif dans le cadre de l'étude. En effet, des preuves indiquant l'absence de bénéfices significatifs tirés de la stratégie invasive seraient extrêmement importantes pour les directives et la pratique clinique futures. Cependant, une taille d'échantillon importante est nécessaire pour obtenir ces preuves. Si l'étude devait être arrêtée prématurément avec un échantillon inférieur à la taille maximale, le manque de différence statistiquement importante peut s'accompagner d'intervalles de confiance significatifs et il ne serait pas possible de tirer des conclusions claires. Le DSMB intégrera ce point de vue ainsi que d'autres considérations lorsqu'il formulera des recommandations pour la suite de l'étude.

13. GESTION DES DONNÉES ET TENUE DES REGISTRES

13.1 Système de capture de données électronique (EDC)

L'ensemble des données de l'étude sera collecté pour les participants qui rejoignent la phase randomisée de l'étude. Le système de collecte de données principales pour ISCHEMIA utilisera un système de capture de données électronique (EDC), une plate-forme validée d'enregistrement et de signatures électronique (ERES) en conformité avec le 21 CFR Partie 11. Toutes ces données collectées à n'importe quel moment de l'essai, sauf les informations économiques et relatives à la qualité de vie, sont saisies dans le système EDC.

13.2 Gestion et qualité des données

Toute valeur en dehors de la plage et toute variable importante manquante ou incohérente seront repérées et signalées au site en temps réel au cours du processus de saisie des données. Lorsqu'une requête est générée sur une variable spécifique, un avertissement est mis en place dans un champ de la base de données pour permettre au système de suivre les requêtes et d'émettre des rapports pour les questions en suspens. Les requêtes peuvent également être générées grâce à un examen manuel des formulaires de données. Ces requêtes seront saisies dans la base de données et suivie de la même manière que les requêtes générées par ordinateur. À intervalles réguliers, toutes les données seront transférées depuis la base de données EDC vers SAS pour une synthèse statistique, une description des données et une analyse des données. Une vérification croisée des données supplémentaire sera réalisée dans SAS et les observations contradictoires seront signalées et solutionnées de manière appropriée grâce à un système de requête de données. Le Centre de coordination des statistiques et des données (SDCC) réalisera des contrôles de qualité de la base de données interne et des vérifications des données au cours de l'essai.

13.3 Confidentialité et sécurité des données

Les données informatisées seront uniquement accessibles grâce à un mot de passe et un système de surveillance centralisé enregistrera et signalera tous les accès aux données. Le réseau informatique du DCRI est protégé par un pare-feu. Les cahiers d'observation électroniques (eCRF) seront uniquement identifiés par des numéros d'étude pour garantir l'anonymat des participants. Aucune information permettant d'identifier les participants ne sera utilisée dans la présentation des données. Les dossiers de l'étude qui peuvent identifier les participants seront tenus confidentiels comme que la loi l'exige. Sauf lorsque l'exige la loi, les noms, numéros d'identification personnelle (ex. : le numéro de sécurité sociale, le numéro d'assurance sociale), adresse, numéro de téléphone ou toute autre information personnellement identifiable ne seront pas divulgués dans les dossiers de l'étude. Ces informations seront conservées individuellement par chaque centre et ne seront pas divulguées au centre de coordination, sauf en cas de besoin pour le suivi clinique centralisé, de la qualité de vie et économique des participants. Les participants seront informés que le médecin de l'étude et son équipe d'étude transmettront les résultats des tests liés à l'étude au centre de

coordination et au NIH. Les participants seront informés que leurs dossiers pourront être examinés pour satisfaire la réglementation fédérale, nationale, régionale ou locale. Les examinateurs peuvent inclure les contrôleurs du CCC / SDCC, des IRB / CE, le NIH ou d'autres organismes de réglementation gouvernementale conformément à la législation locale ou leur délégués.

Les identifiants présents sur l'en-tête DICOM des images seront effacés au cours du processus de téléchargement des images par un vendeur qui sera chargé du transfert et du stockage des images pour cet essai.

13.4 Formation

Tous les membres du personnel du centre d'étude ou du laboratoire central autorisé à accéder aux données de l'étude ISCHEMIA recevront une formation sur le système EDC. Les dossiers de formation seront conservés par l'assistance EDC au SDCC.

13.5 Conservation des dossiers

Les dossiers de l'étude seront conservés par les investigateurs du centre pour une durée de six (6) ans à compter de la date d'expiration de subvention ou de la durée définie par la législation locale, la plus longue période étant retenue.

13.6 Gestion des données économiques et de qualité de vie (EQOL)

Les études économiques et de qualité de vie seront totalement intégrées à l'essai clinique et seront couvertes par le formulaire de consentement éclairé de l'essai principal. Les enquêteurs n'auront pas connaissance du groupe d'étude. Le traitement des données, le contrôle qualité et l'analyse des données EQOL seront réalisés par les EQOLCC. Bien que le réseau informatique EQOL soit un environnement sécurisé comme toutes les bases de données cliniques, il suit les mêmes protocoles de sécurité de réseau, y compris la protection de mot de passe, les identifiants expirés et les restrictions d'accès. Les informations des patients resteront confidentielles, conservées dans une base de données du serveur SQL sécurisée et indépendante et le nom des participants ne sera jamais révélé. Bien que les enquêteurs ne connaissent pas l'identité des participants pour collecter les données EQOL, l'accès aux informations ouvertes est restreint et aucun fichier d'analyse ou base de données électronique n'inclut les identifiants directs des participants. Les bases de données électroniques comportent des identifiants d'étude (codés). Outre les identifiants des participants qui ne sont jamais liés à la base de données clinique, elles ne sont jamais transférées à un promoteur ou à un tiers. Les enquêteurs doivent obtenir un accord obligatoire approuvé par l'IRB de l'université de Duke de la part du participant par téléphone avant de soumettre le questionnaire. Toutes les données EQOL sont analysées dans leur ensemble avec uniquement des identifiants d'étude codés (aucun identifiant direct des participants) et aucune donnée individuelle / aucun identifiant des participants ne sera divulgué(e) à l'oral comme à l'écrit. Aucun nom ou aucune autre information personnellement identifiable n'apparaîtra dans les données ou sur les rapports de l'étude.

14. PLAN DE SURVEILLANCE DE L'INNOCUITÉ

14.1 Comité de surveillance des données et de l'innocuité

Un Comité de surveillance des données et de l'innocuité (DSMB) indépendant sera nommé par le NHLBI pour évaluer la sécurité des participants et examiner l'efficacité de l'essai. Une charte du DSMB qui définit les directives de fonctionnement pour le comité et les procédures des évaluations intermédiaires des données de l'étude sera élaborée par le NHLBI et approuvée par le DSMB. Les rapports seront préparés régulièrement par le SDCC conformément au plan défini dans la charte et tel que requis par le président du DSMB et incluront les analyses intermédiaires des critères d'évaluation principaux et secondaires, des événements d'innocuité supplémentaires et d'autres informations comme demandé par le comité. Après chaque réunion, le DSMB émettra des recommandations destinées au NHLBI et à la direction de l'essai à propos de la poursuite de l'étude. Après l'accord du directeur du NHLBI, une synthèse du rapport et des recommandations du DSMB sera transmise aux investigateurs par le CCC pour qu'elle soit soumise aux IRB / comités d'éthique locaux, régionaux et nationaux, le cas échéant. Les rapports du DSMB constitueront le mécanisme principal de signalement des préoccupations relatives à l'innocuité au NIH et aux IRB.

14.2 Risques et bénéfices

L'ensemble des interventions et des examens réalisés dans cette étude sont couramment réalisés dans la pratique clinique et présentent des profils d'innocuité bien définis. De plus, toutes les interventions réalisées dans le cadre de cette étude, sauf le CCTA, sont couramment pratiquées pour la population de patients qui participe à l'étude, c.-à-d. les patients atteints d'une SIHD et d'une ischémie au moins modérée. La seule intervention réalisée dans le cadre de l'étude est le CCTA. Bien que le CCTA ait été de plus en plus utilisé pour évaluer la présence et l'étendue de la maladie coronarienne, il n'est pas considéré comme une pratique courante lorsqu'il est utilisé dans la séquence de test au cours de l'essai. Le risque de coronarographie et de revascularisation sera réduit grâce au choix d'opérateurs expérimentés qui satisfont les critères de certification de l'étude. Ces risques sont justifiés par le bénéfice potentiel (réduction à long terme des événements suite à la revascularisation, tel qu'abordé dans la section Contexte).

Risques :

Risques du CCTA : le risque principal est une exposition accrue aux rayonnements émis par le CCTA. En moyenne, la dose de rayonnement totale estimée pour cet examen variera de 4 à 8 mSv. En comparaison, les autres doses de rayonnement médical estimées incluront : une radiographie du thorax (0,05 mSv), une coronarographie (5-7 mSv), une angioplastie coronaire (10-16 mSv), une scintigraphie myocardique d'effort (12-30 mSv). En un an, une personne vivant au niveau de la mer est exposée à un rayonnement naturel d'environ 3 mSv, la dose de rayonnement prévue correspond à 1 à 3 fois cette dose.

Les autres risques connus du CCTA comprennent les allergies. Les participants souffrant d'allergies connues au produit de contraste seront prémédiqués et les participants présentant des antécédents d'anaphylaxie au produit de contraste ne seront pas inclus dans l'étude. Comme indiqué ci-dessus, les participants présentant une insuffisance rénale modérée (eGFR de 30-59 ml/min) ne subiront pas de CCTA afin de réduire au minimum les risques de cette intervention au cours de l'essai. Les patients présentant un eGFR < 30 ml/min seront exclus. Les bêta-bloquants, qui sont couramment utilisés au cours du CCTA, peuvent engendrer de la bradycardie, de l'hypotension ou des bronchospasmes et la nitroglycérine peut diminuer la tension artérielle et causer des maux de tête. Les participants seront surveillés au cours de l'intervention afin de détecter la manifestation de ces effets et seront traités si nécessaire.

Toutes les femmes qui ne sont pas ménopausées doivent présenter un test de grossesse négatif avant de subir un CCTA ou d'être affectées à l'un des deux groupes d'étude.

Risques de la Coronarographie / PCI / CABG : chacune de ces interventions est couramment réalisée dans la pratique clinique chez les patients qui répondent aux critères d'éligibilité de l'étude. Les principaux risques de ces interventions incluent les décès, les infarctus du myocarde et les AVC. Les autres risques liés au cathétérisme et à la PCI comprennent une réaction violente au produit de contraste telle que l'anaphylaxie, le CABG d'urgence, les saignements, le besoin d'une transfusion sanguine, la néphropathie induite par le produit de contraste et des complications vasculaires du site d'accès, y compris un pseudo-anévrisme, une fistule artério-veineuse, des saignements rétropéritonéaux ou une infection. Les autres risques du CABG incluent un retour à la salle d'opération pour des saignements, un besoin de transfusion sanguine, une infection, une intubation prolongée, une médiastinite et une fibrillation auriculaire. La probabilité des risques de ces interventions varie en fonction du profil de risque du patient.

Mesures visant à réduire les risques :

Les interventions de l'étude sont conçues dans le but de traiter et réduire au minimum les risques grâce à une sélection rigoureuse des patients qui participent à l'essai. Les participants feront l'objet d'un suivi étroit tout au long de l'essai à de nombreuses reprises pour vérifier leur état de santé. En outre, un DSMB indépendant évaluera la sécurité des participants tout au long de l'étude (voir [section 14.1](#))

Bénéfices :

Les résultats de l'essai ISCHEMIA devraient fournir des données factuelles qui soutiennent le traitement des patients atteints d'une SIHD.

Les patients peuvent tirer des bénéfices de cette étude en recevant des traitements et conseils sur leur mode de vie dont l'efficacité a été prouvée lorsqu'il s'agit d'améliorer les résultats chez les patients ainsi que la participation d'une équipe supplémentaire selon l'état de santé des participants. Les participants peuvent recevoir des médicaments et des endoprothèses gratuits, selon la disponibilité. Nous espérons que les connaissances acquises bénéficieront aux autres personnes présentant un état de santé similaire dans l'avenir.

14.3 Objectifs et justification de surveillance de l'innocuité

Les principaux objectifs en termes d'innocuité d'ISCHEMIA sont de caractériser les profils de risques des deux stratégies de traitement randomisées et de surveiller la manifestation de risques imprévus chez les participants à l'étude. Tous les médicaments utilisés et interventions réalisées dans le cadre de cette étude sont couramment employé(e)s pour des indications cliniques en tant que norme de soins et présentent des profils d'innocuité bien définis. Aucun dispositif expérimental, médicament, test diagnostique ou intervention thérapeutique n'étant testé dans cette étude comparative de l'efficacité, les rapports sont principalement régis par la règle commune (45 CFR Partie 46, sous-partie A) ainsi que les directives de l'ICH, les IRB et la réglementation locale.

14.4 Rapport d'événements indésirables par les investigateurs

Les données de contrôle de la sécurité des patients seront collectées dans la base de données du système EDC dans le cadre des données requises de l'étude. Il n'existe aucune autre exigence de rapport spécifique à l'étude. Les investigateurs du centre doivent suivre les pratiques cliniques habituelles en vigueur dans leur établissement pour signaler aux organismes de régulation des événements imprévus graves liés aux médicaments et dispositifs de la norme de soins.

14.5 Événements à surveiller

La surveillance de l'innocuité dans l'étude ISCHEMIA consistera à estimer les taux d'événements pour les types d'événements cliniques suivants :

1. les complications des tests cardiovasculaires (ex. : coronarographie, scanner coronaire) et des interventions thérapeutiques (ex. : PCI, CABG) ;
2. les événements apparaissant entre le moment de l'accord de participation à l'essai et la randomisation ;
3. les critères d'évaluation de l'étude.

1. Complications des tests cardiovasculaires et des interventions thérapeutiques

Tous les médicaments, diagnostics et interventions thérapeutiques utilisés dans cette étude ont, au préalable, été évalués de manière approfondie, ont établi des profils d'innocuité avec des risques et bénéfices connus et sont couramment utilisés dans la pratique clinique. Les événements répertoriés ci-dessous survenant dans un délai de 72 heures après l'intervention seront considérés comme une complication de l'intervention. Certains événements d'innocuité liés aux examens et interventions spécifiques capturés dans le système EDC, outre les décès et les IDM, incluent :

Scanner coronaire :

1. une réaction violente au produit de contraste telle que l'anaphylaxie
2. une instabilité hémodynamique, y compris une bradycardie symptomatique ou une hypotension, en raison des bêta-bloquants et des nitrates administrés pour le CCTA

3. une crise aiguë de bronchospasme en raison des bêta-bloquants administrés pour le CCTA
4. une néphropathie induite par le produit de contraste
5. une exposition à des doses de rayonnement

En outre, l'incidence de la découverte d'une sténose du tronc commun de la coronaire gauche ($\geq 50\%$) sur un cathétérisme cardiaque non rapporté sur la coronarographie par tomodensitométrie sera surveillée et signalée au DSMB. Les résultats circonstanciels sur le CCTA qui ont une importance clinique (ex. : un anévrisme de l'aorte ou une suspicion de néoplasie) seront signalés au centre et le participant sera exclu de l'étude.

Coronarographie et PCI :

1. une réaction violente au produit de contraste telle que l'anaphylaxie
2. un AVC périprocédure
3. un pontage coronarien d'urgence
4. une néphropathie induite par le produit de contraste
5. des complications vasculaires du site d'accès, y compris un pseudo-anévrisme, la fistule artério-veineuse, des saignements rétropéritonéaux

CABG :

1. un retour à la salle d'opération pour des saignements
2. une intubation prolongée
3. une médiastinite
4. une fibrillation auriculaire

2. Événements survenant entre le moment de l'accord et la randomisation

Après leur accord de participation à l'essai, les participants seront soumis à des tests réalisés par le laboratoire central pour confirmer la présence d'une ischémie au moins modérée et subiront un CCTA qui sera interprété par le laboratoire central avant que le participant puisse être randomisé. La fréquence des événements cliniques (ex. : un décès, un IDM) survenant au cours de cette période antérieure à la randomisation sera contrôlée et signalée au DSMB.

3. Événements qui constituent des critères d'évaluation de l'essai

Les critères d'évaluation de l'essai (ex. : la mortalité toute cause) seront contrôlés à intervalles réguliers au cours de l'essai dans le but d'assurer la sécurité des participants. Les taux d'événements dans chaque groupe de traitement seront examinés de manière confidentielle par le DSMB. Ces analyses permettront au DSMB de recommander d'arrêter ou de continuer l'étude ou de modifier le protocole (voir [section 12.2.6](#)).

15. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

15.1 Conformité réglementaire et éthique

Cette étude clinique a été conçue et doit être mise en place et signalée conformément aux directives tripartites de la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) relatives aux bonnes pratiques cliniques, aux réglementations locales applicables (y compris la directive européenne 2001/20/CE, la section 45 du code des règlements fédéraux américains et le Ministère japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales) ainsi qu'aux principes éthiques définis dans la Déclaration d'Helsinki.

15.2 Procédure de consentement éclairé

Les investigateurs doivent s'assurer que les participants sont clairement et pleinement informés de l'objectif, des risques potentiels et des autres problèmes critiques relevant des études cliniques auxquelles ils se portent volontaires. Un consentement éclairé écrit libre doit être obtenu de chaque participant ou, dans l'éventualité où l'accord ne peut pas être fourni par les participants, par leur représentant légal mandaté avant toute participation à une étude clinique, y compris les consentements éclairés pour toute procédure de sélection réalisée pour établir l'éligibilité à l'étude du participant (ex. : le CCTA). Les droits, la sécurité et le bien-être des participants de l'étude sont les considérations les plus importantes et prévalent sur les intérêts de la science et de la société. Les femmes en âge de procréer seront informées qu'il peut exister des risques inconnus pour le fœtus si celles-ci venaient à tomber enceintes au cours de l'étude et qu'elles s'exposaient à des rayonnements (ex. : le CCTA, la coronarographie et la revascularisation en cas de randomisation au groupe de la stratégie INV) et elles conviennent que pour participer à l'étude, elles doivent se conformer aux exigences de contraception pendant la durée de l'étude. S'il existe des doutes quant au respect par le participant à la cohorte des interventions et/ou du suivi de l'étude, celui-ci ne doit pas être inclus dans l'étude.

15.3 Responsabilités de l'investigateur et des IRB / IEC / REB

Le protocole et les formulaires de consentement éclairé proposés (le formulaire de consentement principal et le formulaire de consentement pour les analyses génétiques) seront révisés et approuvés par un comité d'évaluation institutionnel / comité d'éthique indépendant / comité d'éthique de recherche (IRB / IEC / REB) correctement constitué(s) au niveau de chaque centre. Une déclaration datée et signée établissant que le protocole et les formulaires de consentement éclairé ont été approuvés par les IRB / IEC / REB est nécessaire avant toute initiation de site. Une dispense de consentement indépendante des IRB / IEC / REB peut également être requise pour le sondage de sélection, conformément aux réglementations locales. Avant de démarrer l'étude, l'investigateur principal du centre doit signer une page de signature du protocole qui confirme son consentement à la réalisation de l'étude conformément à ces documents et à toutes les instructions et interventions présentes dans ce protocole et qu'il autorise l'accès à tous les dossiers et données importants aux contrôleurs, vérificateurs, responsables de l'assurance qualité clinique, agents désignés du CCC, IRB / IEC / REB et aux

autorités réglementaires, si nécessaire. Les investigateurs doivent accepter de faire preuve de diligence raisonnable pour éviter de s'éloigner du protocole.

15.4 Modifications du protocole

Toute modification ou tout ajout apporté(e) au protocole ne peut être fait(e) que dans un avenant écrit au protocole qui doit être approuvé par le CCC, les autorités sanitaires, le cas échéant, et le IRB / IEC / REB. Seules les modifications nécessaires pour la sécurité des participants peuvent être apportées avant l'approbation de l'IRB / de l'IEC / du REB. La variante ou la modification apportée, les raisons s'y rattachant et, s'il y a lieu, les modifications proposées au protocole doivent être présentées dès que possible : (a) à l'IRB / à l'IEC / au REB pour examen et accord / opinion favorable, (b) au promoteur et au NIH / NHLBI pour approbation et (c) à la (les) autorité(s) de réglementation. Nonobstant la nécessité d'obtenir un accord pour les avenants formels du protocole, l'investigateur doit prendre toute mesure immédiate requise pour la sécurité de tout participant de l'étude, même si cette mesure constitue un écart par rapport au protocole. Le cas échéant, le CCC doit être averti de cette mesure et l'IRB / l'IEC / le REB présent sur le centre d'étude doit en être informé.

15.5 Arrêt anticipé de l'étude

Le CCC et le NHLBI se réservent le droit de mettre un terme à l'étude, à un centre d'étude ou à un investigateur à tout moment. Le CCC contrôlera le déroulement de l'étude. Si nécessaire, l'étude peut être interrompue ou suspendue de manière prématurée s'il est constaté que des préoccupations de sécurité présentent un risque déraisonnable pour les sujets de l'étude. Si l'étude s'achève plus tôt, le CCC fournira une déclaration écrite à l'investigateur principal du centre pour permettre la notification aux IRB / IEC / REB du centre et aux participants de l'étude. Le CCC informera également les autorités compétentes appropriées. Le CCC peut mettre fin à l'activité de recrutement d'un centre ou la participation à une étude par l'investigateur et le centre s'il existe des preuves du défaut de la part d'un investigateur de maintenir des normes cliniques appropriées ou de son non-respect du protocole. La notification de la suspension ou de l'interruption de l'étude ou du centre / investigateur de l'étude sera envoyée à l'investigateur et aux IRB / IEC / REB.

16. ORGANISATION DE L'ÉTUDE

L'étude ISCHEMIA est commanditée par l'US National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Le centre de coordination clinique (CCC), le président de l'étude et le co-président de l'étude sont responsables du déroulement global de l'étude, y compris de la gestion et du contrôle du centre dans les pays participants, de l'analyse et des rapports. Le centre de coordination des statistiques et des données (SDCC) est chargé des attributions de traitement aux participants éligibles, de la réception et du traitement des données collectées par les centres cliniques, des laboratoires centraux et des centres de coordination, des programmes de contrôle de qualité ainsi que de l'analyse et des rapports statistiques. Le centre de coordination d'imagerie d'ischémie (ICC) organisera et supervisera les laboratoires centraux d'imagerie d'effort, coordonnera et mettra en place les systèmes de formation pour les centres et contrôlera les performances des centres d'imagerie d'effort. Le centre de coordination d'économie et de qualité de vie (EQOLCC) est responsable de la conduite des aspects économiques et de la qualité de vie ainsi que de la rentabilité de cette étude. Le laboratoire central de scanner coronaire (CCTA CL) interprétera tous les résultats des CCTA et fournira une assistance technique. Les laboratoires centraux d'angiographie (ACL) caractériseront l'anatomie coronaire pour les participants subissant une coronarographie et les résultats des interventions pour les patients subissant une PCI. Les membres du NHLBI participeront à la direction de l'étude. Les détails relatifs aux centres principaux et de coordination peuvent être consultés dans le MOO.

Les détails concernant les comités, leurs responsabilités et leur composition se trouvent dans le MOO. Ces comités incluent les comités de direction, exécutifs et consultatifs, les comités de traitement médical optimal et de revascularisation optimale, le comité de recrutement de femmes et de minorités, les comités de banque de tissus biologiques, de statistiques, d'études accessoires et de publication.

17. ACCÈS AUX ET PARTAGE DES DONNÉES

Le comité de publication autorisera l'accès aux données et aux échantillons biologiques de l'étude. Les investigateurs doivent envoyer une demande d'autorisation d'accès aux données de l'essai / échantillons de l'étude ISCHEMIA. L'essai ISCHEMIA participera au dépôt central du NHLBI pour les données et les échantillons de l'étude.

Tous les accès aux données respecteront les directives décrites dans la politique relative aux données à accès limité du NHLBI (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), la politique de partage de données du NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) et la politique pour le partage de données issues d'études d'associations pangénomiques (GWAS) soutenues et réalisées par le NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) relatives à la documentation, au contenu, à la conservation et au calendrier.

18. POLITIQUE RELATIVE AUX PUBLICATIONS : PRÉSENTATION

Les rapports principaux et secondaires des résultats de l'étude seront publiés dans des revues approuvées par des pairs. Les propositions de présentation et de publication comprenant des données obtenues auprès des participants à l'essai ISCHEMIA doivent être soumises pour examen au comité de publication. La publication principale sera rédigée par le comité de rédaction de l'essai. Aucun centre n'est autorisé à présenter ou publier des données obtenues au cours de la réalisation de cet essai sans accord préalable du comité de publication. La paternité des publications liées à l'étude ISCHEMIA sera déterminée par le comité de publication en tenant compte de la contribution à l'essai et aux analyses pertinentes. L'intégralité de la politique relative aux publications peut être consultée dans le MOO.

19. RÉFÉRENCES

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215
2. WHO.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-570
4. Coronary artery surgery study (cass): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939-950
5. Eleven-year survival in the veterans administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The veterans administration coronary artery bypass surgery cooperative study group. *The New England journal of medicine*. 1984;311:1333-1339
6. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized european coronary surgery study. *The New England journal of medicine*. 1988;319:332-337
7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234-244
8. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*. 1988;260:945-950
9. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the lyon diet heart study. *Circulation*. 1999;99:779-785
10. Leren P. The oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970;42:935-942
11. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *Jama*. 2003;290:86-97
12. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1992;327:248-254
13. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-371
14. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1576-1583
15. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;324:71-86
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278

17. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ, Jr., Alhaddad IA. A remarkable medical story: Benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1757-1764
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1583-1592
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348:383-393
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The stanford coronary risk intervention project (scrip). *Circulation*. 1994;89:975-990
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1607-1616
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favalaro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1617-1625
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356:1503-1516
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2503-2515
25. Lucas FL, Siewers AE, Malenka DJ, Wennberg DE. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: Coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation*. 2008;118:2797-2802
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342
27. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med*. 2000;15:632-637
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1604-1609
29. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of noninvasive diagnosis (end) study group. *Am J Med*. 1999;106:172-178
30. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:C13-18

31. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:15S-22S
32. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 4:269-284
33. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: Clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003;1:183-204
34. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (cass). Cass participating investigators and staff. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22:1141-1154
35. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Thomson LE, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009;120:2197-2206
36. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907
37. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: Are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006;13:768-778
38. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (courage) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-1291
39. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS. Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:334-338
40. Bateman TM, O'Keefe JH, Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:217-223
41. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Iskandrian AE, Kesler KL, Travin MI, Lewin HC, Hendel RC, Borges-Neto S, Miller DD. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: An observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of noninvasive diagnosis (end) multicenter study group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33:661-669
42. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, Chow BJ, Berman DS, Shaw L, Lesser J, Chareonthaitawee P, Johnson BD, Gaber M, Hainer J, Di Carli M. Short-term referral rates to catheterization after noninvasive cardiac imaging: Results from the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in cad (sparc) trial 90 day follow-up. *Circulation*. 2009;120:S486
43. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, Shaw LJ, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes

- mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1125-1133
44. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (cad) but no known cad. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:200-208
 45. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, Berman DS. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1286-1294
 46. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The economics of noninvasive diagnosis (end) study group. *The American journal of cardiology*. 2000;86:1-7
 47. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, Hachamovitch R, Shaw LJ. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The nuclear utility in the community (nuc) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:213-223
 48. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, Dunning A, Min J. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (in press)
 49. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Adaptive statistical iterative reconstruction: Assessment of image noise and image quality in coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:649-654
 50. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, Earls JP. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ecg-triggered coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:933-937
 51. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, Sundaram B, Lin FY, Dunning A, Saltzman AJ, Weisz G, Weinsaft JW, Choi JH, Koduru S, Min JK. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010;106:287-292
 52. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary ct angiography: The erasir study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:655-660
 53. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient preference and adherence*. 2010;4:255-262
 54. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, Adams MB, Svetkey LP, Reed SD, Li Y, Dolor RJ, Oddone EZ. Two self-management interventions to improve hypertension control: A randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151:687-695
 55. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24:67-74

56. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39:1198-1203
57. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653
58. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002;21:2789-2795
59. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007;2:e18.
60. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70:659-663
61. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35:549-556
62. Kalbfleisch JD PR. The statistical analysis of failure time data. 2002;2nd Edition:J. Wiley