

# Protocole de l'essai **ISCHEMIA**

## **I**nternational **S**tudy of **C**omparative **H**ealth **E**ffectiveness with **M**edical and **I**nvasive **A**pproaches (Étude internationale visant à comparer l'efficacité des soins de méthodes médicale et invasive)

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

**Présidente de l'étude** Dre Judith S. Hochman

**Co-président de l'étude** Dr David J. Maron

**SCHEMIA CKD Ancillary Trial  
Principal Investigator** Dr Sripal Bangalore

**Centre de coordination clinique** Cardiovascular Clinical Research Center  
New York University School of Medicine

**Centre de coordination des  
statistiques et données** Duke Clinical Research Institute

**Date de la version du protocole :** 6 janvier 2014

*Remarque : Cette version inclut une annexe avec CIAO-ISCHEMIA, une étude auxiliaire facultative pour environ 75 sites sélectionnés.*

## VERSION DU PROTOCOLE ET SUIVI DES RÉVISIONS

Numéro de version/révision	Date d'approbation
1.0	18 janvier 2012
2.0	lundi 6 janvier 2014

## Page de signatures du protocole

La signature ci-dessous représente l'approbation du présent protocole et des annexes, et atteste que le présent essai sera conduit conformément à toutes les stipulations du protocole, y compris toutes les déclarations relatives à la confidentialité et en conformité aux exigences juridiques et réglementaires et aux réglementations et directives CIH en vigueur.

Date de version : 6 janvier 2014

---

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 <b>Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</b> (Étude internationale visant à comparer l'efficacité des soins de méthodes médicale et invasive)
Objectifs de l'étude	<p><u>L'objectif principal</u> vise à établir si une stratégie invasive (INVA) initiale de cathétérisme cardiaque et une revascularisation optimale, si possibles, en plus d'un traitement médical optimal (TMO) chez des patients présentant un événement cardiaque ischémique stable (ECIS) et au moins une ischémie modérée lors des tests ischémiques, réduit l'occurrence de l'ensemble des décès cardiovasculaires ou infarctus du myocarde non mortels par rapport à une stratégie conservatrice (CONS) impliquant un traitement médical optimal seul ; le cathétérisme cardiaque et la revascularisation étant réservés à l'échec du TMO.</p> <p><u>L'objectif secondaire</u> vise à établir si une stratégie INVA est plus efficace qu'une stratégie CONS dans l'amélioration du contrôle de l'angor, telle qu'évaluée par l'Échelle de fréquence des angors par questionnaire angor de Seattle (SAQ), et la qualité de vie spécifique à la maladie telle qu'évaluée par l'Échelle de qualité de vie SAQ.</p> <p>Les autres objectifs secondaires incluent la comparaison de l'incidence de l'ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels, des patients réanimés après arrêt cardiaque, ou des hospitalisations pour angor instable ou crise cardiaque ; des composantes individuelles de ce critère ; des décès toutes causes confondues ; des AVC ; ainsi que la comparaison de l'emploi des ressources de santé, des coûts et de la rentabilité entre les deux stratégies randomisées.</p>
Plan de l'étude	ISCHEMIA est une étude internationale comparative d'efficacité. Les participants seront recrutés sur indication clinique de tests ischémiques, et randomisés selon un rapport 1/1 dans un groupe de stratégie INVA ou un groupe de stratégie CONS.
Nombre de participants	Environ 8 000 participants randomisés
Lieu de l'essai	Multinational : environ 500 sites dans le monde
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins une ischémie modérée au test ischémique (voir définitions en <a href="#">annexe A du protocole</a>).</li> <li>• Le participant accepte de se conformer à tous les aspects du protocole, notamment d'adhérer à la stratégie attribuée, au traitement médical et aux visites de suivi</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le participant accepte de remettre un consentement éclairé écrit</li> <li>• Âge <math>\geq</math> 21 ans</li> </ul>
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVG &lt; 35 %</li> <li>• Antécédents de sténose de l'artère coronaire gauche non protégée <math>\geq</math> 50 % lors de ou avant coronarographie par tomomodensitométrie (Coro-TDM) ou avant cathétérisme cardiaque (le cas échéant)</li> <li>• Absence de coronaropathie obstructive (sténose &lt; 50 % dans les principaux vaisseaux épicardiques) lors de ou avant Coro-TDM ou avant cathétérisme, réalisés dans les 12 mois</li> <li>• Anatomie coronarienne inadaptée aux ACP ou PAC</li> <li>• Niveau d'angor inacceptable malgré un traitement médical optimal</li> <li>• Très insatisfait de la prise en charge médicale de l'angor</li> <li>• Antécédents de non-adhésion au traitement médical</li> <li>• Syndrome coronarien aigu dans les 2 mois précédents</li> <li>• ACP dans les 12 mois précédents</li> <li>• AVC dans les 6 mois précédents ou hémorragie intracrânienne spontanée à un moment quelconque</li> <li>• Antécédents de tachycardie ventriculaire nécessitant un traitement pour la faire cesser, ou tachycardie ventriculaire symptomatique soutenue non imputable à une cause transitoire réversible</li> <li>• Insuffisance cardiaque de classe III-IV NYHA à l'inclusion ou hospitalisation pour exacerbation d'une insuffisance cardiaque chronique dans les 6 mois précédents</li> <li>• Myocardiopathie non ischémique dilatée ou hypertrophique</li> <li>• Insuffisance rénale en phase finale en dialyse ou débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) &lt; 30 ml/min (ce n'est pas un critère d'exclusion pour IRC, voir essai auxiliaire IRC, <a href="#">Section 18</a>)</li> <li>• Valvulopathie sévère ou susceptible de nécessiter une intervention chirurgicale ou un remplacement percutané de la valve pendant l'essai Allergie au produit de contraste radiographique ne pouvant être adéquatement prémédiquée, ou réaction anaphylactique antérieure au produit de contraste radiographique</li> <li>• Intervention chirurgicale majeure programmée nécessitant l'interruption du double traitement antiagrégant plaquettaire (à noter que les patients peuvent être admissibles après l'intervention</li> </ul>

	<p>chirurgicale programmée)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espérance de vie inférieure à la durée de l'essai en raison d'une comorbidité non cardiovasculaire</li> <li>• Grossesse (connue à confirmer avant Coro-TDM et/ou randomisation, le cas échéant)</li> <li>• Patient qui, selon l'appréciation de son médecin traitant, est susceptible d'avoir une sténose de l'artère coronaire gauche non protégée (les sujets aptes à passer une Coro-TDM auront une évaluation visuelle de l'artère coronaire gauche par le laboratoire central de Coro-TDM)</li> <li>• Patient recruté dans un essai concurrent impliquant un médicament ou un dispositif cardiaque non approuvé</li> <li>• Incapacité à se conformer au protocole</li> <li>• Patient dont le poids ou la taille dépasse les limites pour le Coro-TDM ou le cathétérisme cardiaque au site</li> <li>• Angor de classe III selon la Société canadienne de cardiologie, de survenue récente, OU angor d'une <b>classe quelconque</b> présentant un schéma à progression ou accélération rapide</li> <li>• Angor de classe IV selon la Société canadienne de cardiologie, y compris angor non provoqué au repos</li> <li>• Risque hémorragique élevé contre-indiquant l'emploi d'un double antiagrégant plaquettaire</li> <li>• Receveur d'un transplant cardiaque</li> <li>• Précédent PAC, sauf si celui-ci a été réalisé plus de 12 mois auparavant et si l'anatomie coronarienne s'avère adaptée à une ACP ou un nouveau PAC pour réaliser une revascularisation complète des zones ischémiques (approbation du CEI requise)</li> </ul>
Critère d'évaluation principal	Délai jusqu'à la première occurrence d'un décès cardiovasculaire ou d'un infarctus du myocarde non mortel.
Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle de l'angor selon l'Échelle de fréquence de l'angor SAQ</li> <li>• Qualité de vie spécifique à la maladie selon l'Échelle de qualité de vie SAQ</li> <li>• Ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels ou des AVC</li> <li>• Ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde</li> </ul>

	<p>non mortels, des réanimations après arrêt cardiaque, ou des hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Décès toutes causes confondues</li> <li>• Décès cardiovasculaires</li> <li>• IDM non mortels</li> <li>• Réanimations après arrêt cardiaque</li> <li>• Hospitalisations pour angor instable</li> <li>• Hospitalisations pour insuffisance cardiaque</li> <li>• AVC</li> <li>• Ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels, des AVC, des réanimations après arrêt cardiaque, ou des hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque</li> <li>• Emploi, coûts et rentabilité des ressources de santé</li> </ul>
Calendrier de l'évaluation	Sélection de préadmissibilité, visites de Coro-TDM, randomisation, puis à 1,5 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et tous les 6 mois par la suite.
Durée de l'étude	Le recrutement se déroulera sur environ 4 ans avec un suivi prévu minimal d'environ 18 à 24 mois et un suivi moyen d'environ 4 ans.
Comité d'évaluation des événements cliniques	Les événements suivants seront évalués en aveugle par un Comité d'évaluation des événements cliniques : décès, infarctus du myocarde, réanimations après arrêt cardiaque, hospitalisations pour angor instable, hospitalisations pour insuffisance cardiaque et AVC.
Comité de contrôle des données et de la sécurité	Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité conseillera le NHLBI et la direction de l'étude sur les aspects de sécurité et la progression générale de l'étude.
Aspects statistiques	Un échantillon d'environ 8 000 participants randomisés devrait fournir une puissance supérieure à 90 % pour détecter une réduction de 15 % du taux des principaux événements composites chez des participants randomisés dans le groupe de stratégie INVA par rapport au groupe de stratégie CONS.
Études auxiliaires (facultatives)	<p>1. Essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD</p> <p>Environ 1 000 patients supplémentaires souffrant d'IRC avancée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] &lt; 30 ou en dialyse) présentant une ischémie modérée à sévère et qui remplissent tous les autres critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai ISCHEMIA (autre que le</p>

	<p>DFGe) seront inclus dans l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD. L'objectif principal de l'essai vise à établir si une stratégie invasive (INVA) réduit l'occurrence de l'ensemble des décès toutes causes confondues ou des infarctus du myocarde non mortels par comparaison à une stratégie conservatrice (CONS) d'un traitement médical optimal seul, le cathétérisme et la revascularisation étant réservés aux patients présentant un angor réfractaire, un syndrome coronarien aigu, une insuffisance cardiaque ischémique aiguë ou ayant été réanimés après arrêt cardiaque. Cet essai est conçu pour se dérouler en transparence avec l'essai principal, mais les sites peuvent en sortir s'ils choisissent de ne pas y participer. Pour plus de détails, voir la <a href="#">section 18</a>.</p> <p>2. CIAO-ISCHEMIA (Changements dans l'ischémie et l'angor sur un an parmi les échecs de sélection de l'essai ISCHEMIA ne présentant pas de coronaropathie obstructive lors de la Coro-TDM). Voir <a href="#">annexe B</a></p> <p>300 participants recrutés parmi les échecs de sélection de l'essai principal sur échocardiographie d'effort ou IRM et exclus de l'essai principal en raison de l'absence de coronaropathie obstructive à la Coro-TDM. Les participants passent une évaluation des symptômes et une nouvelle imagerie de l'effort à un an.</p>
--	---

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. LISTE ET DÉFINITIONS DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>2. HISTORIQUE ET EXPOSÉ .....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>20</b>
<b>4. PLAN DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>22</b>
4.1 Déroulement de l'étude .....	22
4.2 Population de l'étude.....	25
4.3 Critères d'inclusion/exclusion.....	25
4.3.1 Critères avant le consentement éclairé .....	25
4.3.2 Critères après recrutement (consentement éclairé) et avant randomisation.....	27
<b>5. EXAMENS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>28</b>
5.1 Test ischémique de qualification.....	28
5.2 Processus du consentement éclairé .....	28
5.3 Système interactif de réponse vocale (SIRV) et système interactif de réponse web (SIRW).....	29
5.4 Vérification de l'ischémie par le laboratoire central .....	29
5.5 Angiographie coronarienne par tomodensitométrie (Coro-TDM).....	29
<b>6. STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>32</b>
6.1 Stratégie conservatrice (CONS).....	32
6.2 Stratégie invasive (INVA).....	32
6.3 Traitement médical optimal (TMO).....	32
6.3.1 Prise en charge de l'angor chez les participants à la stratégie CONS.....	33
6.3.2 Prise en charge de l'angor chez les participants INVA.....	33
6.4 Traitement de revascularisation optimal (TRO) .....	33
6.4.1 Critères de sélection de l'ACP ou du PAC .....	34
6.4.2 Directives relatives à une intervention coronarienne percutanée optimale.....	34
6.4.3 Directives relatives à une revascularisation chirurgicale optimale.....	34
6.5 Maximiser l'adhésion à la stratégie CONS .....	35
6.6 Cath chez des participants randomisés dans la stratégie CONS .....	35

<b>7.</b>	<b>JOURNAL DE SÉLECTION AUXILIAIRE ET ENQUÊTE .....</b>	<b>37</b>
7.1	Journal de sélection .....	37
7.2	Enquête sur la sélection .....	37
<b>8.</b>	<b>Évaluations de l'étude .....</b>	<b>39</b>
8.1	Créatinine et test de grossesse .....	39
8.2	Examens sanguins standard.....	39
8.3	Évaluation des critères de jugement .....	39
8.4	Biomarqueurs sanguins et bioréférences génomiques.....	39
8.5	Adhésion au traitement médicamenteux .....	40
8.6	Évaluation du mode de vie .....	40
8.7	Évaluation de la qualité de vie.....	40
8.8	Évaluation économique.....	40
<b>9.</b>	<b>CALENDRIER DES ÉVALUATIONS.....</b>	<b>42</b>
<b>10.</b>	<b>ÉVALUATION DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES .....</b>	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>CONSIDÉRATIONS ET PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>55</b>
11.1	Détermination et puissance statistique de la taille des échantillons .....	55
11.1.1	Considérations et hypothèses.....	55
11.1.2	Résumé de la puissance et précision .....	55
11.2	Plan d'analyses statistiques.....	57
11.2.1	Analyse du critère de jugement principal.....	57
11.2.2	Analyse des critères de jugement secondaires.....	58
11.2.3	Plan de secours en cas d'événements insuffisants pour le critère d'évaluation principal	58
11.2.4	Analyse de qualité de vie (QDV).....	59
11.2.5	Analyse économique de santé .....	60
11.2.6	Analyse intermédiaire .....	60
<b>12.</b>	<b>GESTION DES DONNÉES ET GESTION DES DOSSIERS .....</b>	<b>63</b>
12.1	Système de saisie électronique des données (SED).....	63
12.2	Gestion et qualité des données .....	63
12.3	Confidentialité et sécurité des données .....	63

12.4	Formation.....	64
12.5	Conservation des dossiers .....	64
12.6	Gestion des données d'économie et de qualité de vie (EQDV) .....	64
<b>13.</b>	<b>PLAN DE CONTRÔLE DE LA SÉCURITÉ .....</b>	<b>65</b>
13.1	Comité de surveillance des données et de la sécurité.....	65
13.2	Risques et bénéfices.....	65
13.3	Objectifs et justification du contrôle de la sécurité.....	67
13.4	Rapport des effets indésirables par les investigateurs .....	67
13.5	Événements à surveiller .....	67
<b>14.</b>	<b>CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES .....</b>	<b>69</b>
14.1	Adhésion réglementaire et éthique .....	69
14.2	Processus du consentement éclairé.....	69
14.3	Responsabilités de l'investigateur et des CEE/CEI/CER .....	69
14.4	Révisions du protocole.....	70
14.5	Arrêt anticipé de l'étude .....	70
<b>15.</b>	<b>ORGANISATION DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>71</b>
<b>16.</b>	<b>ACCÈS AUX DONNÉES ET PARTAGE .....</b>	<b>72</b>
<b>17.</b>	<b>RÈGLES APPLICABLES AUX PUBLICATIONS : VUE D'ENSEMBLE .....</b>	<b>73</b>
<b>18.</b>	<b>Essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD .....</b>	<b>74</b>
18.1	Historique.....	74
18.2	Objectifs.....	75
18.3	Plan de l'étude.....	75
18.4	Considérations et puissance statistiques.....	75
18.5	Plan de contrôle de la sécurité .....	76
18.5.1	Comité de surveillance des données et de la sécurité .....	77
18.5.2	Risques et bénéfices .....	77
18.5.3	Rapport des effets indésirables par les investigateurs .....	78
18.5.4	Événements à surveiller .....	78
18.6	Évaluation des événements cliniques (voir la <a href="#">Section 10</a> ) .....	79
18.7	Gestion des données et gestion des dossiers (voir la <a href="#">Section 12</a> ) .....	79

18.8	Considérations éthiques (voir la <a href="#">Section 14</a> ).....	79
18.9	Organisation de l'étude (voir la <a href="#">Section 15</a> ).....	79
18.10	Accès aux données et partage (voir la <a href="#">Section 16</a> ).....	79
18.11	Politique de publication (voir la <a href="#">Section 17</a> ).....	79
<b>19.</b>	<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>80</b>
<b>20.</b>	<b>ANNEXE A .....</b>	<b>86</b>
<b>21.</b>	<b>ANNEXE B Étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA.....</b>	<b>89</b>
21.1	Historique.....	89
21.2	Objectifs.....	89
21.2.1	Objectif principal spécifique.....	89
21.2.2	Autres objectifs spécifiques .....	89
21.3	Plan et procédures de l'étude.....	90
21.3.1	Population de l'étude et critères d'admissibilité.....	90
21.3.2	Processus du consentement éclairé.....	91
21.3.3	Déroulement de l'étude .....	91
21.3.4	Calendrier des évaluations de l'étude .....	91
21.4	Aspects statistiques .....	93
21.4.1	Analyse de l'objectif principal spécifique .....	93
21.4.2	Analyses d'autres objectifs spécifiques .....	95
21.4.3	Analyse des événements.....	96
21.4.4	Analyse descriptive.....	97
21.5	Plan de surveillance des données et de la sécurité .....	98
21.5.1	Comité de contrôle des données et de la sécurité .....	98
21.5.2	Risques et bénéfices .....	98
21.6	Gestion des données et gestion des dossiers.....	99
21.6.1	Collecte, gestion et sécurité des données .....	99
21.7	Considérations éthiques.....	100
21.8	Références bibliographiques .....	100

## 1. LISTE ET DÉFINITIONS DES ABRÉVIATIONS

---

ACC	American College of Cardiology
IEC	inhibiteur des enzymes de conversion de l'angiotensine
SCA	syndrome coronarien aigu
AHA	American Heart Association
AST	aspartate aminotransférase
ALT	alanine aminotransférase
BARI 2D	Essai Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
PAC	pontage aortocoronarien
CP	Coronaropathie
Cath	cathétérisme cardiaque
CCC	Centre de coordination clinique
SCC	Société canadienne de cardiologie
Coro-TDM	angiographie coronarienne par tomодensitométrie
CEEC	comité d'évaluation des événements cliniques
IC	intervalle de confiance
IRC	Insuffisance rénale chronique (définie par un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 ou en dialyse)
CK-MB	créatinine kinase-MB
CIAO-ISCHEMIA	Étude auxiliaire. Changements dans l'ischémie et l'angor sur un an parmi les échecs de sélection de l'essai ISCHEMIA ne présentant pas de coronaropathie obstructive lors de la Coro-TDM.
LC	laboratoire central
RMC	résonance magnétique cardiaque
CONS	Stratégie de prise en charge conservatrice (prise en charge initiale avec TMO seul, le cathétérisme et la revascularisation étant réservés aux symptômes réfractaires ou aux événements ischémiques sévères)

COURAGE	Essai Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CV	Cardiovasculaire
DASI	Duke Activity Status Index
ADN	acide désoxyribonucléique
CSS	Comité de surveillance de la sécurité
ECG	Électrocardiogramme
Écho	échocardiographie
CIOe	cahier individuel d'observation électronique
SED	saisie électronique des données
EDTA	acide éthylène diamine tétracétique
ERES	signature électronique
DFGe	débit de filtration glomérulaire estimé
EQ-5D	mesure préférentielle générique autosignalée de la santé, développée par le groupe EuroQol
EQDV	économique et qualité de vie
CCEQDV	Centre de coordination EQDV
SEC	Société européenne de cardiologie
TTE	Test de tolérance à l'effort
Directive de l'UE	directives de l'Union européenne sur la confidentialité des données
RFF	réserve de flux fractionnel
HbA1c	hémoglobine A1c
HDL	lipoprotéine de haute densité
IC	insuffisance cardiaque
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HR	Hazard ratio (risque relatif)

CCI	Centre de coordination d'imagerie ischémique
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation
CEI	comité d'éthique institutionnel
INVA	stratégie de prise en charge invasive (cathétérisme dans l'intention de réaliser une revascularisation optimale plus traitement médical optimal)
CEE	comité d'examen de l'établissement
ISCHEMIA	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (Étude internationale visant à comparer l'efficacité des soins des méthodes médicale et invasive dans la santé)
SIRV	système interactif à réponse vocale
IVUS	échographie intravasculaire
SIRW	système interactif à réponse web
SACPG	sténose artérielle coronaire principale gauche
LOT-R	test d'orientation de vie révisé
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
IDM	infarctus du myocarde
ME	marge d'erreur
MO	mode opératoire
IPM	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
TMO	traitement médical optimal
TRO	traitement de revascularisation optimal
PACE	Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition
ACP	Angioplastie coronaire percutanée

TEP	tomographie à émission de positrons
ISP	informations de santé protégées
PHQ-8	Questionnaire de santé du patient-8
IP	Investigateur principal
PIPEDA	Loi Personal Information Protection and Electronic Documents Act
EPS	Échelle de perception du stress
CER	Comité d'éthique de recherche
ARN	acide ribonucléique
CAS	centre d'analyse statistique
SAQ	Questionnaire sur l'angor de Seattle
CCSD	Centre de coordination des statistiques et données
ECIS	événement cardiaque ischémique stable
SPECT	tomographie à émission monophotonique
WHF	World Heart Federation

## 2. HISTORIQUE ET EXPOSÉ

---

La coronaropathie (CP) est la principale cause de décès et d'invalidité dans le monde qui affecte 17,6 millions d'Américains et se traduit par environ 450 000 décès annuellement aux USA.<sup>1</sup> Globalement, 7,2 millions de décès sont provoqués par CP chaque année.<sup>2</sup> Une approche invasive de l'évaluation et de traitement de la CP est courante bien qu'à l'évidence cette approche de prise en charge qui influence favorablement les résultats cliniques à long terme chez des patients atteints d'un événement cardiaque ischémique stable (ECIS) soit dépassée. Dans les essais cliniques randomisés conduits dans les années 1970, la revascularisation chirurgicale (pontage aortocoronarien [PAC]) a amélioré la survie par rapport au traitement médical chez les patients atteints d'ECIS.<sup>3-6</sup> Le bénéfice a été particulièrement apparent chez les sous-ensembles présentant les caractéristiques anatomiques à risque élevé. La pertinence de ces études pour les patients actuels ayant connu un ECIS est remise en question pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, le traitement médical efficace éprouvé dans des essais plus récents pour réduire les événements cliniques a été peu voire pas utilisé. Ces traitements incluent l'aspirine, les bêta-bloquants, les statines, les inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine (IEC) et des interventions sur le mode de vie.<sup>7-17</sup> Les statines à forte dose, en particulier, sont des agents qui modifient la maladie et le pronostic. En outre, dans l'ensemble, ces traitements sont susceptibles de provoquer une réduction relative d'environ 50 % du risque d'événements cliniques.<sup>9, 18-20</sup> Ainsi, la pertinence constante des observations du PAC par rapport aux essais médicamenteux conduits précédemment est, au mieux, spéculative.

À l'époque contemporaine, la revascularisation associée à un traitement médical par rapport à un traitement médical seul a été étudiée dans plusieurs populations de patients. L'essai STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) a évalué la mortalité du PAC toutes causes confondues contre le traitement médical seul dans une cohorte d'insuffisance cardiaque à risque élevé de décès : les patients ayant une IC sévère, une fraction d'éjection  $\leq 35$  %, et une coronaropathie. Ces patients sont exclus de l'essai ISCHEMIA. STICH n'a signalé aucune différence significative pour la mortalité toutes causes confondues (critère d'évaluation principal) entre les deux stratégies de traitement ( $P = 0,12$ ) ; le PAC a réduit l'ensemble des décès CV et hospitalisations.<sup>21</sup> Dans une sous-étude STICH, la viabilité myocardique n'a pas identifié de patients présentant un effet différentiel par rapport au PAC, comparé au traitement médical seul.<sup>22</sup>

Les essais COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)<sup>23</sup> et BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)<sup>24</sup> ont démontré que chez des patients ayant un ECIS, principalement sans dysfonction VG, une stratégie de prise en charge par revascularisation associée à un traitement médical optimal (TMO) n'a pas réduit le risque de décès ou d'IDM par comparaison au TMO seul. À noter que ces deux essais ont randomisé les patients après cathétérisme cardiaque (cath). Cath est une méthode de diagnostic invasive qui généralement déclenche une cascade thérapeutique impliquant une revascularisation.<sup>25</sup> Ce phénomène est partiellement attribué à une opinion courante parmi les patients et les médecins selon laquelle les sténoses visualisées devaient être « réparées » et une revascularisation prolongerait leur vie et/ou empêcherait un IDM, tout

en soulageant l'angor.<sup>26-28</sup> En conséquence, la décision d'effectuer une revascularisation repose souvent plus sur la faisabilité anatomique que sur l'évidence que la revascularisation est cliniquement bénéfique.<sup>26, 28</sup> L'hypothèse inhérente à cette approche est que la revascularisation coronaire de sténoses empêche ou réduit les événements cliniques. Cette hypothèse n'est pas confirmée par les résultats des essais randomisés modernes.

FAME 2 a été un essai comparant l'ACP guidée par RFF associée à un traitement médical à un traitement médical seul chez des patients ECIS ayant au moins une sténose avec une RFF  $\leq 0,80$ . Des patients présentant SCA récent et un angor de classe IV stabilisé ont été inclus. FAME 2 a été interrompu prématurément après seulement 54 % des recrutements en raison d'une réduction statistiquement significative du critère d'évaluation principal (décès, IDM, revascularisation urgente) dans le groupe ACP à un suivi moyen de seulement 7 mois.<sup>29</sup> La différence dans le critère d'évaluation principal a été induite par une réduction de la revascularisation urgente sans différence pour les décès ou IDM entre les groupes.<sup>29</sup> FAME 2 souffre des mêmes défauts que les essais précédents en randomisant tous les patients après cathétérisme, alors que les médecins et patients connaissaient les observations anatomiques et physiologiques susceptibles d'influencer la décision d'une revascularisation urgente. Si COURAGE et BARI 2D avaient inclus la revascularisation comme critère d'évaluation principal, ils auraient eu des résultats similaires. Une ischémie modérée à sévère est considérée comme étant un marqueur d'un risque accru d'événements cardiovasculaires.<sup>30</sup> On ignore si une plus grande amplitude de l'ischémie peut augmenter le risque en fonction d'effets indésirables inhérents à l'ischémie, une occlusion de sténoses sévères qui provoquent l'ischémie, ou si une ischémie plus sévère est simplement un marqueur d'une athérosclérose et de plaques plus vulnérables. Les plaques vulnérables, qui peuvent ne pas limiter le flux sanguin, sont plus couramment des sites de rupture de plaques, de thrombose et la cause d'IDM que de sténoses sévères.<sup>31-34</sup> Cependant, des plaques individuelles comportant des sténoses sévères sont plus susceptibles d'occlusion que des plaques moins sévèrement sténosées.<sup>35</sup> Notamment, des études plus récentes remettent en question l'association entre la présence et l'étendue de l'ischémie et des résultats. La sous-étude nucléaire initiale COURAGE n'a trouvé aucune relation entre le niveau de l'ischémie et le risque.<sup>36</sup> Dans l'essai STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) il n'y a pas eu de différence dans les taux de décès et d'hospitalisations cardiovasculaires entre les patients ayant ou non une ischémie, dans une cohorte présentant une fraction d'éjection de 35 % ou moins et une coronaropathie pouvant faire l'objet d'un PAC.<sup>37</sup> En outre, l'ischémie n'a pas été un indicateur de décès parmi les patients asymptomatiques ayant subi une précédente revascularisation et une ischémie inductible à l'imagerie de perfusion myocardique (IPM)<sup>38</sup>

La puissance de la cascade diagnostique thérapeutique pose le défi de la transposition large des résultats de COURAGE et BARI 2D en pratique. Dans les deux essais, la randomisation de tous les patients uniquement après visualisation de l'anatomie coronarienne, soulève le problème des nombreux patients présentant les lésions les plus sévères et les plus traitables qui peuvent ne pas avoir été recrutés, mais ont à la place été revascularisés préventivement sur la table du cathétérisme, excluant ainsi un groupe important à haut risque d'une étude prospective rigoureuse. Bien que la promptre revascularisation des patients stables, qui n'a pas empêché des décès ou IDM, suggère que le cathétérisme peut ne pas être nécessaire dans

cette cohorte de patients, cette conclusion n'est pas valable en raison du type de protocole de ces deux essais majeurs. Des données observationnelles suggèrent qu'une revascularisation précoce est associée à une moindre probabilité de décès et d'IDM chez des patients ayant au moins une ischémie modérée à l'IPM,<sup>39-41</sup> , mais ce concept n'a jamais été vérifié dans une étude clinique prospective randomisée. Dans une petite sous-étude nucléaire (n = 314) de patients ayant eu une scintigraphie de perfusion à l'effort initiale et de suivi à 6-18 mois dans l'étude COURAGE, il y avait 105 patients présentant au moins une ischémie modérée initiale, mesurée par IPM dans un laboratoire central. Parmi ces 105 patients, la réduction de l'ischémie a été significativement plus importante lorsqu'elle a été traitée par ACP et TMO que par un TMO seul, lors de l'IPM de suivi.<sup>42</sup> Pour les groupes ACP et TMO, le taux de décès ou d'IDM sur 3,6 ans a été de 16 % pour ceux dont l'ischémie a été réduite par comparaison à 34 % pour ceux sans réduction significative de l'ischémie à l'IPM de suivi. En revanche, une nouvelle analyse de résultats de COURAGE *par traitement* de 468 patients présentant une ischémie sévère à modérée *établie sur site* en début d'étude n'a montré aucune différence des décès ou IDM entre ACP+TMO comparés au TMO seul (P = 0,53).<sup>36</sup> La même absence de bénéfice pour l'ACP a été démontrée dans une analyse inédite de 189 patients présentant initialement une ischémie au moins modérée lors d'une IMP en laboratoire central parmi lesquels il n'y a pas eu de réduction des décès/IDM (ACP et TMO contre TMO : 24 % contre 21 %, respectivement HR : 1,19, IC 95 % : 0,65-2,18). La sélection pour une nouvelle revascularisation n'a pas été associée à un risque de mortalité inférieur parmi les patients ayant une ischémie silencieuse en moyenne 5 ans après la revascularisation initiale dans une étude observationnelle.<sup>38</sup>

**Les données de 9 rapports représentant 5 833 patients suggèrent que seuls 35 à 65 % des patients ayant une ischémie sévère ou modérée à l'IPM sont orientés vers un cathétérisme, ce qui reflète un consensus dans la communauté.**<sup>43-51</sup> On ignore à l'heure actuelle si les taux d'utilisation des cathétérismes et revascularisation conviennent à la prise en charge optimale des patients. Les résultats de COURAGE et BARI 2D sont extrêmement appréciés des médecins soignant des patients ayant un ECIS. Cependant, un essai clinique visant à établir la prise en charge optimale de patients ECIS, présentant uniformément un risque élevé, n'aurait pu être réalisé sans les résultats des études COURAGE et BARI 2D. L'ischémie modérée ou sévère est un marqueur du risque accru de décès, mais aucun essai clinique bien conçu de patients ayant ce degré d'ischémie avec ou sans définition de l'anatomie coronarienne avant randomisation n'a étudié si une stratégie invasive de prompt revascularisation améliore les résultats cliniques et la qualité de vie. En raison du bénéfice clinique potentiel de la revascularisation d'une part, et du coût significatif d'une stratégie invasive d'autre part, il s'agit d'un problème essentiel à résoudre. Les résultats d'ISCHEMIA auront de profondes implications pour les lignes directrices, la politique de santé et la pratique clinique.

### 3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

---

#### OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de l'essai ISCHEMIA est d'établir si une stratégie initiale invasive de cathétérisme cardiaque et de revascularisation optimale, si faisables, en plus d'un TMO, réduisent le critère d'évaluation principal composite de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal chez des participants ayant un ECIS et une ischémie au moins modérée sur un suivi moyen d'environ 4 ans par comparaison à une stratégie conservatrice initiale de TMO seul, le cathétérisme étant réservé en cas d'échec du TMO.

#### OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires visent à comparer les résultats cliniques et économiques suivants chez des participants randomisés vers des stratégies INVA ou CONS.

- Le contrôle de l'angor tel qu'évalué selon l'échelle de fréquence de l'angor par le questionnaire sur l'angor de Seattle (SAQ).
- LA qualité de vie spécifique à la maladie, telle qu'évaluée par la qualité de vie SAQ.
- Ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels ou des AVC
- Ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels, des réanimations après arrêt cardiaque, ou des hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque
- Décès toutes causes confondues
- Décès cardiovasculaires
- IDM non mortels
- Réanimations après arrêt cardiaque
- Hospitalisations pour angor instable
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- AVC
- Ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels, des AVC, des réanimations après arrêt cardiaque, ou des hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque
- Utilisation, coûts et rentabilité des ressources de santé
- Voir en [section 18](#) les objectifs principal et secondaire de l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD.



## 4. PLAN DE L'ÉTUDE

---

L'essai ISCHEMIA est une étude comparative d'efficacité randomisée internationale. Environ 8 000 participants dans environ 500 sites de par le monde présentant un ECIS et au moins une ischémie modérée lors de tests ischémiques seront randomisés selon un rapport 1/1 dans les stratégies INVA et CONS dans l'essai principal. En outre, environ 1 000 participants souffrant d'IRC avancée (définie par un DFG<sub>e</sub> < 30 ou en dialyse) et une ischémie au moins modérée lors des tests d'ischémie seront randomisés selon un rapport 1/1 dans les stratégies INVA et CONS dans un essai auxiliaire IRC facultatif (voir [section 18](#)). De surcroît, d'autres études auxiliaires facultatives seront conduites (voir [section 19](#)).

### 4.1 Déroulement de l'étude

Voir détails en figure 1. Les patients ayant au moins une ischémie modérée (voir section 5.1) seront identifiés et sélectionnés selon les critères cliniques d'inclusion/exclusion (voir section 4.3). Les patients susceptibles d'être admissibles à l'essai pourront aussi être présélectionnés, par exemple, avant les tests d'ischémie cliniquement indiqués dans les zones cliniques où des patients ECIS sont traités. Les patients qui répondent aux critères d'admissibilité cliniques et ischémie (interprétés sur site) et sont intéressés par une participation à l'essai seront recrutés en signant un formulaire de consentement éclairé et en recevant un numéro de l'étude via le système interactif de réponse vocale (SIRV) ou le système de réponse interactif du web (SIRW) (voir section 5.3). Les données des essais ischémiques (ex. images, ECG, rapport) seront transférées par voie électronique au laboratoire central pour les participants recrutés (voir Figure 1).

Étape Coro-TDM : Les participants présentant un DFG<sub>e</sub> ≥ 60 ml/min subiront une Coro-TDM en aveugle à moins qu'ils n'aient eu une visualisation des artères coronaires par Coro-TDM ou angiographie invasive dans les 12 mois avec un cours clinique ultérieur stable ou à moins que la Coro-TDM soit jugée cliniquement inutile par le site sur la base d'une exception comme indiqué dans le MO et approuvé par le CCC. De tels exemples peuvent inclure des variations de calcul du DFG<sub>e</sub> sur la base de politique de laboratoires locaux ou de règles locales pour la réalisation de la Coro-TDM qui varie du protocole de l'étude. Les images de la Coro-TDM seront aussi transférées par voie électronique au laboratoire central de Coro-TDM pour interprétation. Les images de Coro-TDM ne seront pas interprétées sur sites, sauf : 1) si le participant est exclu en raison d'observations Coro-TDM, y compris les observations accidentelles. En cas d'observations d'exclusion, le participant ne sera pas admissible à continuer l'étude et ses résultats seront communiqués au site ; 2) si le participant est exclu de la randomisation pour une autre raison ; 3) si le participant subit un cathétérisme assigné ou non par le protocole et l'examen des observations des Coro-TDM est souhaitable pour planifier une revascularisation.

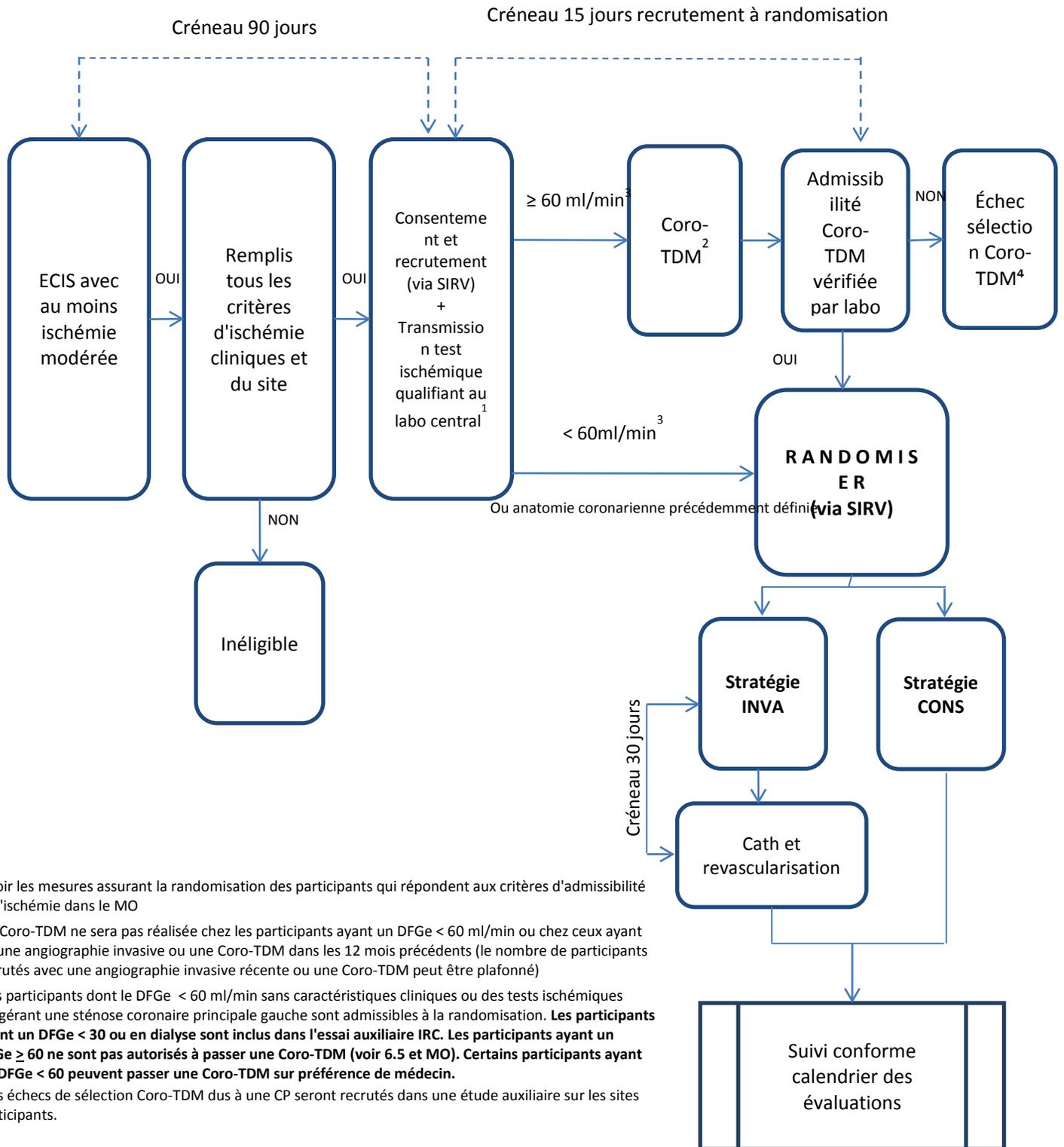
Les sites peuvent interpréter des images TDM non coronaires localement pour évaluer toute observation accidentelle non coronaire ; cet examen sera encouragé si le laboratoire central identifie une observation accidentelle sur la Coro-TDM qui ne disqualifie pas le patient, par exemple, de petits nodules pulmonaires. Une liste d'observations accidentelles pour lesquelles le laboratoire central examine les Coro-TDM se trouve dans le MO.

Tous les participants répondant aux critères d'admissibilité de la Coro-TDM doivent alors être randomisés dans les stratégies INVA ou CONS via le système SIRV/SIRW.

Les participants présentant une probabilité élevée de sténose de l'artère coronaire gauche non protégée  $\geq 50\%$  seront exclus avant randomisation. La méthode principale pour identifier les patients est la Coro-TDM. Les participants présentant un DFGe  $< 60$  ml/min ne passeront pas de Coro-TDM en raison du risque accru de développer une néphropathie induite par le produit de contraste, à moins que l'investigateur du site et le médecin personnel du participant pensent que les avantages dépassent les risques. Certains participants avec un DFGe  $\geq 60$  ml/min peuvent ne pas passer une Coro-TDM (voir section 5.5 et MO). Les pratiques locales varient en fonction du calcul du DFGe et des indicateurs du DFGe utilisés pour la réalisation de la Coro-TDM. Les participants qui, selon leur médecin, ne passent pas de Coro-TDM, sont peu susceptibles d'avoir une sténose de l'artère coronaire gauche non protégée et seront directement randomisés.

Les patients qui se qualifient par les tests de tolérance à l'effort (TTE) seuls sans imagerie (par ex., tapis roulant et bicyclette ergométrique) devront être admissibles pour une Coro-TDM à passer avant la randomisation, à moins qu'ils ne répondent à une exception spécifiée, par ex., patients ayant eu une Coro-TDM ou une angiographie invasive dans les 12 mois (voir les autres exceptions dans le MO). Chronologie de la randomisation : Les participants dont l'admissibilité est établie pour la randomisation doivent être randomisés dans un créneau de 15 jours après le consentement, et les participants randomisés vers la stratégie INVA doivent subir un cathétérisme dans un créneau de 30 jours après randomisation, avec un traitement optimal par revascularisation (TRO) peu de temps après, comme il convient. Les participants seront recrutés sur environ 4 ans. Les participants randomisés seront suivis pendant une moyenne d'environ 4 ans. La période minimale de suivi des patients randomisés sera d'environ 18 à 24 mois après randomisation du dernier participant. Un calendrier des examens est fourni en [section 9](#).

**Figure 1 Déroulement de l'étude**



<sup>1</sup> Voir les mesures assurant la randomisation des participants qui répondent aux critères d'admissibilité de l'ischémie dans le MO

<sup>2</sup> La Coro-TDM ne sera pas réalisée chez les participants ayant un DFGe < 60 ml/min ou chez ceux ayant eu une angiographie invasive ou une Coro-TDM dans les 12 mois précédents (le nombre de participants recrutés avec une angiographie invasive récente ou une Coro-TDM peut être plafonné)

<sup>3</sup> Les participants dont le DFGe < 60 ml/min sans caractéristiques cliniques ou des tests ischémiques suggérant une sténose coronaire principale gauche sont admissibles à la randomisation. **Les participants ayant un DFGe < 30 ou en dialyse sont inclus dans l'essai auxiliaire IRC. Les participants ayant un DFGe ≥ 60 ne sont pas autorisés à passer une Coro-TDM (voir 6.5 et MO). Certains participants ayant un DFGe < 60 peuvent passer une Coro-TDM sur préférence de médecin.**

<sup>4</sup> Les échecs de sélection Coro-TDM dus à une CP seront recrutés dans une étude auxiliaire sur les sites participants.

## 4.2 Population de l'étude

Les patients avec ECIS et au moins une ischémie modérée. ECIS est synonyme de coronaropathie stable et désigne des patients coronariens cliniquement stables (c.-à-d., qu'ils ne sont pas dans une phase instable comme un syndrome coronarien aigu).

Le recrutement à l'intérieur d'un sous-groupe, y compris par site d'essai ou région, peut être plafonné afin de garantir la représentativité de la population de l'essai.

## 4.3 Critères d'inclusion/exclusion

La sélection pour les critères d'inclusion/exclusion comportera une évaluation des critères cliniques ischémiques au site local, l'aptitude et la volonté de fournir un consentement éclairé et la nécessité d'une Coro-TDM. Les laboratoires centraux coopéreront avec les sites pour assurer la randomisation des participants présentant une ischémie au moins modérée.

### 4.3.1 Critères avant le consentement éclairé

Les patients seront sélectionnés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

#### **Inclusion (avant consentement éclairé)**

1. Au moins une ischémie modérée au test ischémique de qualification (voir [annexe A](#) du protocole)
2. Le participant accepte de remettre un consentement éclairé
3. Âge  $\geq$  21 ans

#### **Exclusion (avant consentement éclairé)**

1. FEVG  $<$  35 %
2. Antécédents de sténose de l'artère coronaire gauche non protégée  $\geq$  50 % lors de ou avant coronarographie par tomodensitométrie (Coro-TDM) ou avant cathétérisme cardiaque (le cas échéant)
3. Absence de CP obstructive (sténose  $<$  50 % dans les principaux vaisseaux épicaudiques) lors de ou avant Coro-TDM ou avant cathétérisme, réalisés dans les 12 mois
4. Anatomie coronarienne inadaptée aux ACP ou PAC
5. Niveau d'angor inacceptable malgré un traitement médical maximal
6. Très insatisfait de la prise en charge médicale de l'angor
7. Antécédents de non-adhésion au traitement médical
8. Syndrome coronarien aigu dans les 2 mois précédents

9. ACP dans les 12 mois précédents
10. AVC dans les 6 mois précédents ou hémorragie intracrânienne spontanée à un moment quelconque
11. Antécédents de tachycardie ventriculaire nécessitant un traitement pour la faire cesser, ou tachycardie ventriculaire symptomatique soutenue non imputable à une cause transitoire réversible
12. Insuffisance cardiaque de classe III-IV NYHA à l'inclusion ou hospitalisation pour exacerbation d'une insuffisance cardiaque chronique dans les 6 mois précédents
13. Myocardiopathie non ischémique dilatée ou hypertrophique
14. L'insuffisance rénale en phase terminale en dialyse ou le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min (n'est pas un critère d'exclusion pour l'essai auxiliaire IRC, voir essai auxiliaire IRC, section 18)
15. Valvulopathie sévère ou susceptible de nécessiter une intervention chirurgicale ou un remplacement percutané de la valve pendant l'essai
16. Allergie au produit de contraste radiographique ne pouvant être adéquatement prémédiquée, ou réaction anaphylactique antérieure au produit de contraste radiographique
17. Intervention chirurgicale majeure programmée nécessitant l'interruption du double traitement antiagrégant plaquettaire (à noter que les patients peuvent être admissibles après l'intervention chirurgicale programmée)
18. Espérance de vie inférieure à la durée de l'essai en raison d'une comorbidité non cardiovasculaire
19. Grossesse (connue ou à confirmer avant Coro-TDM et/ou randomisation, le cas échéant)
20. Patient qui, selon l'appréciation de son médecin traitant, est susceptible d'avoir une sténose de l'artère coronaire gauche non protégée (les sujets aptes à passer une Coro-TDM auront une évaluation visuelle de l'artère coronaire gauche par le laboratoire central de Coro-TDM)
21. Patient recruté dans un essai concurrent impliquant un médicament ou un dispositif cardiaque non approuvé
22. Incapacité à se conformer au protocole
23. Patient dont le poids ou la taille dépasse les limites pour la Coro-TDM ou le cathétérisme cardiaque au site
24. Angor de classe III selon la Société canadienne de cardiologie, de survenue récente, OU angor de classe quelconque ayant un schéma à progression ou accélération rapide
25. Angor de classe IV selon la Société canadienne de cardiologie, y compris angor non provoqué au repos

26. Risque hémorragique élevé contre-indiquant l'emploi d'un double antiagrégant plaquettaire
27. Receveur d'un transplant cardiaque
28. Précédent PAC, sauf si celui-ci a été réalisé plus de 12 mois auparavant et si l'anatomie coronarienne s'avère adaptée à une ACP ou un nouveau PAC pour réaliser une revascularisation complète des zones ischémiques (approbation du CCC requise)

#### **4.3.2 Critères après recrutement (consentement éclairé) et avant randomisation**

Les participants qui donnent leur consentement éclairé et sont cliniquement admissibles seront enregistrés par le système SIRV/SIRW. Ils sont considérés comme recrutés et feront l'objet d'une évaluation de l'ischémie par le laboratoire central compétent et pourront subir une Coro-TDM en aveugle (si le DFG<sub>e</sub>  $\geq$  60 ml/min ou conforme au MO). Les participants répondant aux critères d'exclusion suivants ne seront pas randomisés.

##### **Exclusion (après consentement éclairé et avant randomisation)**

1. Grossesse (test de grossesse négatif avant Coro-TDM requis chez les femmes en préménopause)
2. Sténose de l'artère coronaire gauche  $\geq$  50 % (non protégée) à la Coro-TDM
3. Observation de « maladie non obstructive des artères coronaires » (sténose < 50 %) dans tous les principaux vaisseaux épicaudiques à la Coro-TDM (les participants exclus de la randomisation pour cette raison seront envisagés pour l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA ; voir [annexe B](#))
4. Les observations accidentelles à la Coro-TDM d'importance clinique (p. ex., grosseur pulmonaire suspecte de malignité, voir détails dans le MO)
5. Développement dans l'intervalle d'un événement clinique, par ex., événement critère d'évaluation principal ou secondaire ou développement dans l'intervalle ou découverte d'un critère d'exclusion

## 5. EXAMENS DE L'ÉTUDE

---

### 5.1 Test ischémique de qualification

Les critères d'une ischémie au moins modérée avec chaque modalité de test et la justification de leur sélection sont décrits dans l'[annexe A](#) du protocole. Les tests ischémiques documentant l'admissibilité peuvent être réalisés avant ou après le début ou l'ajustement du traitement médical. De même, les participants déjà sous traitement médical pour ECIS peuvent ou non être médiqués sous médication le jour du test ischémique documentant l'admissibilité, conformément aux pratiques cliniques habituelles.<sup>40, 41</sup> Une ligne d'aide téléphonique 24/7 sera à la disposition des sites pour assistance sur la confirmation de l'éligibilité, le recrutement et l'adhésion au protocole. Les sites peuvent envoyer des tests ischémiques anonymisés (images et/ou ECG) pour vérification au laboratoire central avant recrutement dans l'essai, comme permis par les CEI/CE et les comités de confidentialité locaux.

### 5.2 Processus du consentement éclairé

L'étude sera examinée avec le participant potentiel à l'étude par l'investigateur ou son/sa mandataire. Cette discussion est un composant essentiel du processus de consentement et le participant potentiel à l'étude aura suffisamment de temps pour cette discussion et pour lire le formulaire de consentement éclairé. Deux stratégies de soins cliniques standards sont comparées dans cette étude et les cliniciens doivent recruter des patients pour lesquels il existe un consensus clinique en ce qui concerne leur prise en charge. Les pratiques en vigueur varient grandement à l'intérieur de et entre régions ; la discussion avec les participants potentiels doit noter ces dispositions locales. L'investigateur ou son/sa mandataire seront disponibles pour répondre aux questions relatives à l'étude, notamment les examens, les risques et les autres solutions. Le formulaire de consentement éclairé sera signé et daté par le patient conformément à la réglementation locale.

En outre, les participants potentiels à l'étude devront donner un échantillon à titre de référence biologique et accepter que cet échantillon de bioréférence soit utilisé pour la recherche de biomarqueurs et/ou pour analyse génétique (ADN) dans ce volet optionnel de l'étude conduit dans des sites participants. Les participants potentiels à l'étude seront informés qu'un refus de participation à la partie biomarqueur ou analyse génétique de l'étude ne les empêche pas de participer à l'étude principale. Un exemplaire signé du formulaire de consentement sera remis aux participants et les originaux seront conservés en lieu sûr avec les dossiers de recherche des participants.

Un consentement spécifique sera obtenu avant la réalisation de tout examen (y compris la Coro-TDM) requis par le protocole. Le consentement autorisera le transfert d'informations de santé protégées (ISP) vers le centre de coordination clinique (CCC) et/ou l'organisation de recherche régionale servant de centre de coordination dans les pays/la région, sauf si la loi interdit. Cela permettra à un autre site de ce pays ou au CCC de suivre les participants si un site ferme ou ne peut pas continuer le suivi pour une raison quelconque et de consulter un statut vital. Les

réglementations de confidentialité seront observées dans tous les pays, (p. ex., Loi Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] aux USA ; Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques [PIPEDA] au Canada ; Directives de l'Union européenne sur la confidentialité des données [Directive de l'UE]). Pour les participants nord-américains uniquement, l'ISP sera aussi envoyé au CCEQDV.

### **5.3 Système interactif de réponse vocale (SIRV) et système interactif de réponse web (SIRW)**

Le recrutement et la randomisation s'effectueront par contact avec SIRV ou SIRW. Lorsqu'un participant répondant aux critères de test clinique et ischémique déterminés par le site fournit un consentement éclairé, le coordinateur de l'étude ou l'investigateur du site appelle le SIRV ou se connecte sur le SIRW pour recevoir un numéro d'identification de participant. À ce stade, le participant est enregistré comme étant *recruté*.

Plusieurs choix de langues seront prévus pour les sites internationaux qui utilisent les SIRV/SIRW. Pour éliminer toutes erreurs de transcription manuelle, les SIRV/SIRW seront programmés pour transférer par voie électronique les données et numéros d'identification de l'étude des participants pour créer le dossier du participant dans le système de saisie électronique des données (SED).

Pour randomiser le participant, le coordinateur de l'étude ou l'investigateur appellera le SIRV ou se connectera sur le SIRW une deuxième fois. Les sujets répondant à tous les critères d'inclusion/exclusion cliniques, du site et du laboratoire central seront alors randomisés vers la stratégie INVA ou CONS et seront enregistrés comme étant *randomisés*. Ces informations seront transmises au dossier électronique du participant dans le système SED.

Des informations détaillées sur le recrutement et la randomisation seront fournies dans le MO et dans des documents spécifiques SIRV/SIRW.

### **5.4 Vérification de l'ischémie par le laboratoire central**

Les données des essais ischémiques (p. ex. images, ECG, rapport) seront transférées par voie électronique au laboratoire central approprié pour les participants recrutés. Les laboratoires centraux examineront et interpréteront le degré d'ischémie. Les sites devront attendre pour vérification de l'ischémie avant la Coro-TDM (ou, avant randomisation pour les patients qui ne passeront pas de Coro-TDM) sauf si le CEI permet une exception.

### **5.5 Angiographie coronarienne par tomodensitométrie (Coro-TDM)**

En général, l'angiographie coronarienne par tomodensitométrie (Coro-TDM) sera réalisée chez les participants présentant un DFG<sub>e</sub>  $\geq 60$  ml/min de sorte à identifier et exclure les participants présentant une sténose de l'artère coronaire gauche significative (définie comme une sténose non protégée  $\geq 50$  %) et les participants sans sténose coronarienne obstructive (avec sténose  $< 50$  % dans tous les vaisseaux coronariens épicaudiques). Les participants ayant un DFG<sub>e</sub>  $< 60$  ml/min ne devront en général pas passer de Coro-TDM en raison du risque de développer une néphropathie induite par le produit de contraste, et l'admissibilité à l'essai sera basée sur l'avis du médecin concernant la probabilité d'une sténose de l'artère coronaire gauche significative. Dans cette sous-

population, les participants peuvent être randomisés si le médecin traitant ne suspecte pas de sténose de l'artère coronaire gauche non protégée significative en fonction des résultats du test d'effort, y compris l'imagerie, le cas échéant. Toutefois, si une sténose de l'artère coronaire gauche significative est suspectée, ces participants ne seront pas recrutés dans l'étude. Il y aura des exceptions supplémentaires concernant l'utilisation de la Coro-TDM basées sur le DFGe (voir section 4.1 et le MO). Si le calcul local du DFGe est différent de celui généré par le SIRW, l'investigateur du site doit suivre les pratiques locales concernant l'admissibilité pour la Coro-TDM (c.-à-d., le site peut utiliser les méthodes locales de calcul du DFGe pour décider si le patient est admissible ou non à la Coro-TDM). Les participants recrutés via le test de tolérance à l'effort (ETT) devront passer la Coro-TDM avant la randomisation sauf s'ils font l'objet d'une exception spécifiée, par ex., les patients qui ont eu une Coro-TDM ou une angiographie invasive dans les 12 mois (voir MO pour les autres exceptions).

Des techniques de réduction des rayonnements seront utilisées. Nous suggérerons des protocoles standardisés d'acquisition d'image spécifique au patient qui permettent une Coro-TDM de haute performance avec une faible dose de rayonnements. Les méthodes de réduction des rayonnements incluront la modulation ECG en fonction de la dose, la tension du tube en fonction du poids, la limitation de couverture de l'axe Z, la limitation du champ de vision et le contrôle automatique de l'exposition. En outre, toutes ces techniques de réduction des doses sont additionnelles et peuvent être programmées en un même protocole par défaut, disponibles dans tous les scanners ayant  $\geq 64$  lignes de détection. Le groupe d'investigation a évalué l'efficacité de techniques combinées de réduction des doses et a constaté une réduction  $> 90\%$  de la dose de rayonnements biologiques (1-2 mSv) sans compromis de qualité d'image ou précision du diagnostic.<sup>52-56</sup> Chaque site recevra un manuel concis, facile à lire et une vidéo pédagogique, préparés pour cet essai, sur la façon d'obtenir des images de Coro-TDM de haute qualité avec une faible dose de rayonnement. Pour les scanners les plus récents, nous emploierons d'autres algorithmes de réduction de la dose, notamment le déclenchement prospectif de l'ECG, la minimisation du rembourrage et des techniques itératives de la reconstruction.

Le laboratoire central de Coro-TDM interprétera les images, et les sites seront informés si le participant est admissible ou non en raison d'une sténose de l'artère coronaire gauche non protégée significative, ou l'absence de sténose obstructive ou d'observations accidentelles. Une définition approfondie de l'anatomie ne sera pas révélée au participant, aux médecins traitants ou aux sites, excepté comme décrite dans la section 4.1. L'interprétation de la scanographie, y compris l'anatomie coronarienne, sera communiquée aux médecins traitants pour les participants exclus en raison des observations de Coro-TDM (voir détails dans la section 4.1 et le MO). En outre, sur la TDM il peut avoir des observations d'importance clinique potentielle qui n'excluront pas les patients de l'étude, telles que des nodules pulmonaires. L'interprétation de ces observations accidentelles dans l'étude par le laboratoire central sera mise à la disposition des médecins traitants qui devront demander un examen clinique local, un rapport des observations accidentelles et qui devront rester ignorants des observations coronariennes (voir MO).

Si un participant ayant consenti à l'essai n'est pas randomisé après la Coro-TDM malgré une confirmation de l'admissibilité par le laboratoire central de Coro-TDM, le maintien de l'insu pour l'investigateur sera étudié.

Les participants répondant aux critères d'admissibilité cliniques, ischémiques et de la Coro-TDM (ou à l'avis du médecin pour les participants qui ne passent pas de Coro-TDM), seront randomisés dans les stratégies INVA ou CONS via le système SIRV/SIRW. Le délai imparti pour randomiser un participant après l'obtention du consentement est de 15 jours (voir figure 1).

## 6. STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE

Tableau 1 : Composantes des stratégies de prise en charge CONS et INVA

CONS ( <a href="#">Section 6.1</a> )	INVA ( <a href="#">Section 6.2</a> )
<ul style="list-style-type: none"><li>• Traitement médical optimal (TMO ; inclut la prise en charge de l'angor) (<a href="#">Section 6.3</a>)</li><li>• Cathétérisme cardiaque préventif (<a href="#">Section 6.6</a>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Traitement médical optimal (TMO ; inclut la prise en charge de l'angor) (<a href="#">Section 6.3</a>)</li><li>• Cathétérisme cardiaque</li><li>• Traitement de revascularisation optimal (TRO) (<a href="#">Section 6.4</a>)</li></ul>

### 6.1 Stratégie conservatrice (CONS)

Chez les participants randomisés vers la stratégie CONS, une prise en charge initiale par **TMO seul sera employée** (décrite plus bas). Un principe fondamental de la stratégie CONS est de restreindre le cath aux participants dont le TMO échoue, c.-à-d., ceux qui ont un syndrome coronarien aigu, une insuffisance cardiaque ischémique aiguë ou une réanimation après arrêt cardiaque ou qui ont un angor réfractaire au traitement médical maximal. Chez de tels participants qui nécessitent un cath pendant le suivi, une revascularisation doit être réalisée au moyen des principes de traitement par revascularisation optimale présenté plus bas.

### 6.2 Stratégie invasive (INVA)

Chez les participants randomisés dans la stratégie INVA, **la prise en charge initiale avec cath sera réalisée avec une revascularisation ultérieure**, le cas échéant, en fonction de l'anatomie coronarienne et d'autres considérations cliniques. Les principes du traitement de revascularisation optimale seront observés (décrits plus bas). En outre, **tous les participants INVA recevront un TMO comme souligné plus bas**.

### 6.3 Traitement médical optimal (TMO)

Le TMO consiste en une prévention secondaire, intensive, complète avec un mode de vie et une intervention pharmacologique appliqués également aux deux groupes de traitement au moyen de régimes de traitement personnalisés fondés sur des algorithmes de traitement cible sous la supervision de l'IP du site et en association avec le médecin traitant et/ou le cardiologue du participant. L'équipe de recherche, en collaboration avec les médecins traitants du participant mettra en œuvre les modifications du traitement médical en conformité avec les recommandations des lignes directrices. L'équipe de recherche obtiendra les résultats des examens biologiques ordinaires qui reflètent les cibles préventives secondaires réalisées par le médecin du participant et fournira les

résultats des analyses obtenues par l'étude au médecin du participant. Les interventions comportementales porteront sur l'abandon du tabagisme, la nutrition, l'activité physique, le contrôle pondéral et l'adhésion au traitement médicamenteux. Les interventions pharmacologiques incluront des médicaments anti-athérombotiques et anti-ischémiques. Les objectifs minimaux du TMO seront ceux recommandés pour les patients ECIS par les organisations nationales/internationales (p. ex., le National Cholesterol Education Program, l'American College of Cardiology, American Heart Association, l'European Society of Cardiology et l'Organisation mondiale de la santé). Les détails de cette stratégie sont fournis dans le MO et seront mis à jour, si nécessaire, en cours d'essai.

### **6.3.1 Prise en charge de l'angor chez les participants à la stratégie CONS**

La prise en charge de l'angor chez les participants randomisés à la stratégie CONS sera intensifiée conformément à l'algorithme de traitement de l'angor ISCHEMIA (voir MO). L'objectif de tous les participants à la stratégie CONS est de contrôler l'angor de sorte qu'ils rapportent une bonne qualité de vie liée à l'angor. Si le niveau de l'angor est inacceptable pour le participant malgré le traitement médical maximal, un cath et une éventuelle revascularisation sont alors recommandés, conformément à la bonne pratique médicale.

### **6.3.2 Prise en charge de l'angor chez les participants INVA**

Les participants randomisés à la stratégie INVA qui ont un angor après revascularisation, peuvent être traités médicalement, conformément à l'algorithme de traitement ISCHEMIA (voir le MO). L'objectif de tous les participants à la stratégie INVA est de contrôler l'angor de sorte qu'ils rapportent une bonne qualité de vie liée à l'angor. Contrairement à l'approche des participants à la stratégie CONS ayant un angor, un cath et revascularisation répétés peuvent être réalisés sans maximisation préalable du traitement médical chez les participants INVA.

## **6.4 Traitement de revascularisation optimal (TRO)**

Le traitement de revascularisation optimal sera réalisé sur les constatations du cathétérisme diagnostique et les informations cliniques pertinentes. Si la sélection de l'ACP ou du PAC (ou du traitement médical seul dans le cas d'artères coronaires normales de maladie diffuse des petits vaisseaux, etc.) est laissée à la discrétion de l'équipe de soins conformément aux normes et aux savoir-faire locaux, plusieurs principes généraux doivent être observés :

- La modalité de revascularisation sélectionnée doit avoir la probabilité la plus élevée de sécurité et effectivement soulager une ischémie significative dans tous les territoires myocardiques viables d'une taille au moins modérée.
- Les décisions relatives aux tests de viabilité et celles relatives à la revascularisation fondées sur ces tests doivent être basées sur une pratique clinique ordinaire.
- La revascularisation doit être effectuée avec pour objectif de soulager toutes les zones ischémiques significatives, c.-à-d., l'ischémie qui serait détectée par une imagerie non invasive ou RFF.

- Avant la sélection d'une modalité de la revascularisation, les zones ischémiques doivent être identifiées sur les résultats d'examens non invasifs, d'une angiographie et, dans certains cas, d'une RFF (comme souligné dans le MO).

Les détails de ce TRO sont fournis dans le MO et seront mis à jour, si nécessaire, en cours d'essai.

#### **6.4.1 Critères de sélection de l'ACP ou du PAC**

En général, le choix entre l'ACP et le PAC sera déterminé en fonction des standards et pratiques hospitaliers locaux. Les lignes directrices des sociétés professionnelles et les critères d'adéquation doivent être intégrés dans le processus de décision. Il est souhaitable que l'équipe cardiaque de l'étude (cardiologue interventionnel et chirurgien cardiaque) discute de chaque cas après l'angiographie diagnostique pour parvenir à un consensus quant à la meilleure technique de revascularisation.

Il est toutefois reconnu que dans certains cas de coronaropathie non complexe, la réalisation d'une ACP « ad hoc » après angiographie diagnostique peut être préférée par les participants et médecins. Dans la mesure du possible, l'équipe cardiaque doit consigner l'opinion de chaque participant quant au meilleur mode de revascularisation, obtenir si possible un accord et noter les désaccords dans le cas contraire.

Des détails sont fournis dans le MO

#### **6.4.2 Directives relatives à une intervention coronarienne percutanée optimale**

L'ICP doit être réalisée selon une technique considérée optimale par les normes et les directives actuelles. La stratégie procédurale, la sélection du dispositif, le traitement médical d'appoint, la préparation avant intervention, les soins postopératoires, les services de soutien, le site clinique et l'expérience du praticien sont chacun des domaines dans lesquels une performance optimale est requise. Les détails à ce propos sont fournis dans le MO et seront mis à jour, si nécessaire, en cours d'essai.

#### **6.4.3 Directives relatives à une revascularisation chirurgicale optimale**

L'expression PAC optimale est réservée à une approche complète visant une revascularisation chirurgicale qui minimise le risque périopératoire et optimise les résultats à court et long terme compte tenu de la nature progressive de l'athérosclérose. Cela va bien au-delà des aspects techniques intraopératoires de la revascularisation chirurgicale.

Les principes d'impact PAC optimal incluent :

- Un examen et une évaluation précise des participants potentiels à un PAC
- Une revascularisation complète (critères anatomiques et physiologiques)
- Une prise en charge intraopératoire optimisée, y compris une protection myocardique
- Une lésion minimale des organes et systèmes associés

- Une opportunité maximale d'une perméabilité du greffon à long terme
- L'optimisation de la prévention secondaire de l'athérosclérose après PAC

Des détails sont fournis dans le MO

## **6.5 Maximiser l'adhésion à la stratégie CONS**

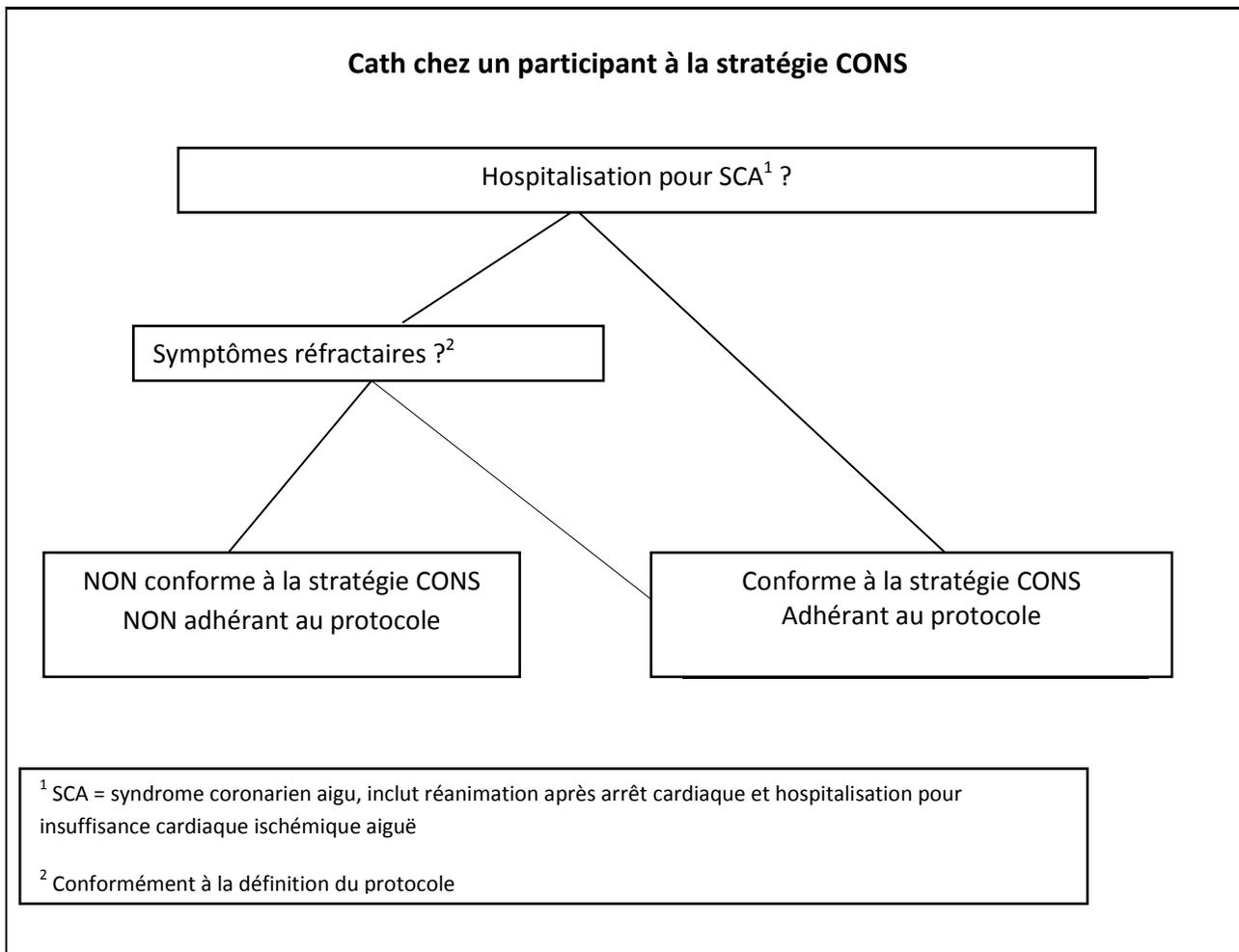
L'adhésion à la stratégie CONS signifie que tous les participants à celle-ci reçoivent un TMO et qu'aucun d'entre eux ne subisse de cathétérisme ou de revascularisation après randomisation sauf s'ils 1) présentent un syndrome coronarien aigu, sont réanimés après un arrêt cardiaque, ou souffrent d'une insuffisance cardiaque ischémique sévère ou 2) présentent un angor inacceptable réfractaire au traitement médical maximal (voir le MO pour la définition d'un angor réfractaire et la méthode de traitement recommandé). Un cath qui est réalisé pour une autre raison, y compris un changement des préférences du médecin ou du participant, n'est pas conforme à la stratégie CONS et donc considéré comme une transgression du protocole. Toutes les transgressions seront signalées conformément aux lignes directrices fournies dans le MO et pourront nécessiter un avis au CEE comme requis par les réglementations locales.

Les investigateurs ne sont pas encouragés à effectuer des tests d'effort dans le but de surveiller des participants qui sont cliniquement stables. Des directives permettant d'éviter le croisement de participants dont les symptômes s'aggravent en l'absence de SCA se trouvent dans le MO. En bref, si l'angor s'aggrave, le traitement médical sera intensifié. Si les symptômes sont réfractaires au traitement médical maximal, ou deviennent instables, les participants doivent subir un cath. Les investigateurs des sites doivent fournir une documentation, mentionnant l'intensité du traitement médical actuel, la fréquence cardiaque, la tension artérielle et un questionnaire SAQ pour justifier le cath. Il est demandé aux sites d'appeler la ligne d'aide 24/7 lorsqu'un cath électif est envisagé et de remplir une liste de contrôle.

## **6.6 Cath chez des participants randomisés dans la stratégie CONS**

Un cath et/ou une revascularisation pour un syndrome coronarien aigu, une réanimation après arrêt cardiaque, ou une insuffisance cardiaque ischémique aiguë est conforme à la stratégie CONS. De même, un cath pour syndrome réfractaire (selon la définition de l'essai) est aussi conforme à la stratégie CONS. La [Figure 2](#) décrit un cath chez des participants randomisés vers CONS et les définitions d'adhésion et de non-adhésion au protocole s'y rapportant. Une fois la décision prise qu'un cath chez un participant à la stratégie CONS est conforme à cette stratégie, les mêmes principes que ceux décrits pour la revascularisation optimale ([6.4](#)) s'appliquent.

**Figure 2 Cath chez des participants randomisés dans la stratégie CONS**



## 7. JOURNAL DE SÉLECTION AUXILIAIRE ET ENQUÊTE

---

### 7.1 Journal de sélection

Pendant la période de sélection de l'étude, les sites devront tenir un journal de sélection anonymisé par écrit des patients qui, selon le site présentent une ischémie sévère ou modérée, et qui ont subi des examens auprès du laboratoire primaire désigné par le site. Les caractéristiques des patients (âge [âge enregistré pour les patients < 90 ans, enregistré comme étant 90 si  $\geq$  90 ans], sexe et, s'ils sont exclus, la/les raison(s) de l'exclusion seront indiquées) et la stratégie de gestion envisagée pour les patients qui sont admissibles, mais pas recrutés, si elle est connue.

Le journal de sélection sera régulièrement envoyé au CCC, où il permettra d'identifier les principales raisons pour lesquelles des patients ne sont pas recrutés, aidant ainsi le personnel du CCC à développer des plans d'actions correctrices pour les sites dont le recrutement ne correspond pas aux attentes. Selon le taux de recrutement dans le temps, le CCC pourra décider qu'un site donné ne devra plus soumettre son journal de sélection, bien qu'il devra continuer à tenir ce journal jusqu'à la fin du recrutement. En cas de faible recrutement, les sites pourront devoir fournir des informations comparables sur les patients orientés vers un cath sans tests ischémiques préalables.

### 7.2 Enquête sur la sélection

Pendant de brèves périodes désignées, les sites recueilleront des données anonymisées sur tous les patients ayant une ischémie au moins modérée, sélectionnés, mais non recrutés par l'équipe de l'étude. Cet effort aura pour but de décrire les caractéristiques des patients sélectionnés, mais non recrutés et de documenter les principales raisons d'exclusion. L'enquête sur la sélection inclura le laboratoire principal du site et toutes autres sources de sélection et d'orientation. Les données seront saisies via un système SED sur le web qui n'inclura pas les identifiants des patients et sera distinct du principal système SED de l'essai. Nous comparerons, pour analyse, les caractéristiques initiales et le plan de traitement des patients sélectionnés répondant aux critères d'inclusion, mais qui n'ont pas été randomisés avec ceux des patients randomisés. Ces informations fourniront un aperçu d'un éventuel biais dans le recrutement de l'étude. Exemples de données à recueillir lorsque disponibles :

- Âge (à l'exclusion d'un âge  $\geq$  90 ans)
- Sexe
- Origine ethnique
- FEVG
- Résultats du test ischémique (sévérité et site de l'ischémie, le cas échéant)
- Antécédents médicaux depuis le test ischémique (si disponible)
- Présence ou absence de sténose coronarienne gauche  $\geq$  50% sur précédente Coro-TDM ou cathétérisme cardiaque
- Antécédents de SCA au cours des 2 derniers mois
- Antécédents d'ACP ou PAC dans les 12 mois précédents

- Antécédents d'AVC dans les 6 mois précédents ou hémorragie intracrânienne spontanée à un moment quelconque
- Maladie rénale en phase terminale ou DFGe de 15 à 29 ml/min
- Antécédents d'insuffisance cardiaque NYHA III/IV ou hospitalisation au cours des 6 derniers mois
- Chirurgie autre que cardiaque programmée dans les 12 prochains mois
- Sévérité des symptômes d'angor
- Traitement antiangoreux actuel
- Volonté de prendre des médicaments
- Plan de traitement (p. ex., cathétérisme cardiaque, mode de revascularisation, le cas échéant)
- Traitement réel reçu (p. ex., cathétérisme cardiaque, mode de revascularisation, le cas échéant)
- Raison de ne pas participer à l'essai

Seuls des renseignements anonymisés seront enregistrés. Un renoncement au consentement éclairé sera obtenu le cas échéant. Il n'y aura pas de suivi pour ces patients objets de l'enquête de sélection.

## **8. Évaluations de l'étude**

---

### **8.1 Créatinine et test de grossesse**

Lors de la visite de sélection, un test de créatinine sérique sera effectué s'il en n'existe un de moins de 90 jours. En outre, un test de grossesse est requis si la participante est en âge de procréer.

### **8.2 Examens sanguins standard**

Dans cette population présentant une maladie coronarienne établie, dans le cadre des pratiques standards, les examens suivants seront normalement obtenus par le médecin traitant du participant : hémogramme complet, électrolytes, créatinine, glucose, transaminases hépatiques, bilan lipidique et HbA1c. Si les résultats de l'HbA1c sont disponibles pour les non-diabétiques, ils seront enregistrés. Si ces résultats ne sont pas disponibles dans le délai spécifié autour de la visite de randomisation (voir MO), les examens suivants devront avoir lieu : hémogramme complet, bilan lipidique et HbA1c (pour les diabétiques uniquement),. Les transaminases hépatiques ne doivent être obtenues que si elles ne sont pas connues avant de commencer le traitement par statines. Une tentative pour coordonner les visites de suivi des patients sera mise en œuvre pour qu'elles aient lieu à des moments proches des visites de routine avec leur médecin traitant lorsque des examens sanguins sont effectués. Si au cours de la visite de suivi de 6 mois, les bilans lipidiques (et HbA1c à la visite annuelle pour les diabétiques) ne sont pas disponibles dans le délai spécifié, ils seront obtenus par le coordinateur de l'étude ou les participants seront adressés à leur médecin traitant pour les examens. Les taux de créatinine obtenus cliniquement pour les patients ayant un DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min au cours de la visite de suivi de trois mois et au cours de la visite annuelle seront également enregistrés.

### **8.3 Évaluation des critères de jugement**

À chaque visite après randomisation, le coordinateur de l'étude demandera aux participants s'ils ont eu des symptômes, ou un rapport du prestataire de soins correspondant à un événement de critère de jugement, depuis la dernière visite. Voir les instructions détaillées sur le recueil des documents sources dans le MO.

### **8.4 Biomarqueurs sanguins et bioréférences génomiques**

Les participants randomisés seront invités à participer au protocole de bioréférence génomique si la réglementation locale l'autorise. Les participants qui fournissent un consentement éclairé se verront demander leur consentement pour stocker leurs échantillons sanguins dans deux protocoles de bioréférence, un pour les biomarqueurs et l'autre pour une analyse génétique. Les participants qui refusent de participer à l'un ou aux deux protocoles de bioréférence seront quand même admissibles pour participer à l'essai principal. Les bioréférences serviront de ressources pour des analyses futures. Bien qu'aucune proposition scientifique spécifique ne soit avancée dans le présent protocole, nous prévoyons une mine d'opportunités pour des études auxiliaires et de partager ces ressources avec d'autres investigateurs. Il sera demandé aux participants un consentement distinct pour l'emploi de leurs échantillons sanguins pour la bioréférence des biomarqueurs et la bioréférence génétique (ADN). Si un site n'est pas en mesure de gérer les échantillons sanguins, il

pourra toujours participer à la bioréférence génétique ; dans ce cas, des échantillons de salive pourront être recueillis auprès des participants.

Du sang sera prélevé pour la bioréférence lors de la randomisation et pourra être prélevé après 3 mois de suivi. Au moment de la randomisation, jusqu'à 49 ml de sang total seront collectés, traités et stockés comme sérum, plasma, ARN et si possible, ADN. Au cours de la visite de suivi de 3 mois, jusqu'à 49 ml de sang seront prélevés. (Si nécessaire, des échantillons peuvent être prélevés pour analyse génétique à tout moment pendant l'essai).

Des mesures seront prises pour protéger l'identité des donneurs d'échantillons sanguins en anonymisant les échantillons de biospécimens dans les sites de recrutement. Le lien entre le nom du participant et le code numérique ne sera pas disponible pour le personnel gérant les échantillons au site de bioréférence ni pour le personnel d'investigation demandant des échantillons. Une stricte confidentialité et le maintien d'une continuité de possession seront observés dans la collecte et la conservation des spécimens biologiques. Les détails complets du protocole de bioréférence sont fournis dans le MO.

### **8.5 Adhésion au traitement médicamenteux**

Pour évaluer l'adhésion au traitement médicamenteux, une enquête d'adhésion de Morisky modifiée à 4 éléments (échelle des réponses Likert à 4 questions)<sup>57-60</sup> [ENREF 54](#) [ENREF 54](#) sera remplie lors de la visite de randomisation, à la visite à 6 mois, puis lors des visites ultérieures.

### **8.6 Évaluation du mode de vie**

Pour évaluer la volonté de chaque participant de modifier son comportement lié à la santé, les coordinateurs de l'étude utiliseront des questionnaires développés par le programme PACE (Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition). Les réponses à ces brèves enquêtes seront utilisées pour adapter le conseil de modification de mode de vie. Ces évaluations auront lieu à la randomisation, 3 mois, 12 mois, annuellement et à la visite de clôture.

### **8.7 Évaluation de la qualité de vie**

Une batterie d'instruments validés permettra de quantifier le spectre complet des résultats de qualité de vie rapportés par les patients dans ISCHEMIA. La qualité de vie liée à l'angor sera mesurée par le questionnaire SAQ (Seattle Angina Questionnaire) ; les symptômes de dyspnée selon l'échelle Rose Dyspnea ; la fonction physique par l'indice DAS1 spécifique à la maladie (Duke Activity Status Index) et la sous-échelle des limites physiques SAQ spécifiques à l'angor ; une évaluation de santé générale Rand ; les symptômes de bien-être psychologique et de dépistage de la dépression par l'Échelle de perception du stress (EPS) et le PHQ-8 (Patient Health Questionnaire-8) ; une mesure de l'optimisme à propos du futur du LOT-R (test d'orientation de vie révisé) ; l'EQ-5D comme mesure de l'état de santé général ; et des données démographiques (p. ex., situation de famille, éducation, revenu perçu). Nous utiliserons ces données pour analyser l'état de santé des participants des deux groupes dans le temps afin de quantifier l'ampleur et la trajectoire de l'amélioration de l'état de santé en tant que fonction d'une stratégie de prise en charge randomisée.

### **8.8 Évaluation économique**

En tant que mesure d'exploitation médicale, les données d'exploitation des ressources, notamment les hospitalisations, les visites aux urgences, les interventions et examens cardiaques sélectionnés, seront collectées par les coordinateurs des sites à chaque visite ou contact de l'étude ISCHEMIA et seront enregistrées dans la base de données SED de l'étude principale. Ces données et les données de facturation (recueillies uniquement pour les participants de l'étude US par l'équipe CCEQDV et saisies dans une base de données distincte de la base de données principale SED de l'étude), seront utilisées pour estimer et comparer les coûts des soins médicaux du point de vue du système de soins américain pour les deux groupes de stratégie de prise en charge. Elles permettront aussi, avec les critères d'évaluation clinique et les données de qualité de vie, de calculer le coût incrémentiel net et l'espérance de vie en fonction de la qualité, associés à la stratégie invasive et le rapport incrémentiel coût-efficacité résultant de l'essai. Des détails sont fournis dans le MO

## 9. CALENDRIER DES ÉVALUATIONS

---

### Présentation générale des visites

Tous les participants feront l'objet de procédures de sélection, de consentement éclairé et de randomisation. Les participants passeront une Coro-TDM selon les critères de la section 5.5 et du MO.

Le suivi chez les participants randomisés aura lieu à 1,5, 3, 6, et 12 mois après randomisation pendant la première année et tous les 6 mois par la suite, avec des visites cliniques, un suivi téléphonique, et d'autres examens décrits plus loin (voir le calendrier complet des évaluations dans le [Tableau 2](#)). Le calendrier des évaluations ([Tableau 2](#)) précise la méthode de contact préférentielle pour chaque visite. Les visites à 6 mois peuvent avoir lieu par téléphone ou e-mail, selon la stabilité du participant, le contrôle des facteurs de risque et l'éloignement du participant par rapport à la clinique (« géographie ») ([voir Tableau 2](#)). Si une visite clinique programmée n'est pas possible, utiliser d'autres formes de contact pour assurer le suivi du participant (téléphone, e-mail, communication du médecin traitant, d'un autre professionnel de santé associé, ou d'un membre de la famille, ou examen du dossier de santé électronique ou dossiers publics). Après la première année, les participants seront suivis tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'essai, date à laquelle les sites devront effectuer une visite de clôture.

En cas de financement supplémentaire, un suivi téléphonique ou par e-mail tous les 6 mois, ou une consolidation des informations de la base de données sur l'état de santé pourra continuer après la réalisation de toutes les visites cliniques, si la réglementation locale l'autorise. Lors de ces contacts de suivi à long terme, des informations sur l'état de santé actuel et le traitement suivi ainsi que sur les hospitalisations survenues entre temps seront collectées.

En cas de financement supplémentaire, un suivi téléphonique, sur place et/ou par courriel peut avoir lieu pour les participants recrutés puis exclus de la randomisation en raison des observations de CP non obstructive ou de STACG lors de la Coro-TDM. Cela peut comprendre jusqu'à 5 visites sur les 18 premiers mois et jusqu'à 2 visites par an par la suite jusqu'à la fin de l'étude. LTous les participants, y compris ceux qui sont exclus en raison des observations de la Coro-TDM ou du test ischémique, se verront demander leur consentement pour de futurs contacts à des fins de recherche.

**Retrait de l'étude :** Un suivi complet et précis est extrêmement important pendant la durée de l'étude. Le participant peut, cependant, à tout moment refuser de continuer la stratégie de prise en charge attribuée. Cela ne constitue pas un retrait de l'étude. Les participants continueront à être suivis conformément au calendrier d'évaluation. Si à un moment quelconque le sujet refuse de continuer les visites de l'étude, tout sera fait pour maintenir le contact par téléphone, e-mail, par un proche ou ami, par un prestataire de soins associé, ou par examen du dossier pour établir si des événements résultants se sont produits, sauf si le sujet refuse spécifiquement un tel suivi. Les bases de données nationales consignant les décès seront consultées pour confirmer la survie, si la réglementation locale l'autorise. La raison (et le niveau) d'un abandon sera documentée pour tous les sujets retirés de l'étude ou pour ceux dont le suivi est limité. Le sujet doit préciser par écrit quel suivi il accepte, le cas échéant, lors de la discussion du retrait.

## **Présentation de la qualité de vie (QDV) et présentation économique**

La collecte de données économiques et de QDV, y compris les échelles validées du questionnaire complet de QDV au suivi sera répétée aux mois 3, 12, 24 et 36 depuis la randomisation et lors de la visite finale ISCHEMIA par des enquêteurs téléphoniques formés du centre de coordination EQDV (CCEQDV) pour les participants recrutés en Amérique du Nord et par le coordinateur de l'étude pour les autres. Un questionnaire QDV par procuration obtenu d'un parent, soignant, ou dossier médical sera utilisé si un participant décède pendant le suivi, est trop malade, invalide ou incapable de participer. Enfin, un bref ensemble d'éléments mesurant à intervalle prédéfini la qualité de vie en fonction de symptômes de dyspnée et d'angor (BSI/QDV) sera recueilli par le coordinateur du site et entré dans la base de données SED lors de chaque visite de l'étude jusqu'à 36 mois puis tous les 6 mois jusqu'à la visite de clôture de l'essai ISCHEMIA. Pour l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD, seul le questionnaire BSI/QDV est requis, le questionnaire QDV complet ne sera pas utilisé. Tous les symptômes et toutes les données de QDV seront traités et analysés par l'équipe de qualité de vie du CCEQDV. Une évaluation de l'hospitalisation dans le cadre de la base de données SED de l'essai principal sera recueillie chez tous les participants ISCHEMIA randomisés lors de chaque intervalle de suivi de l'étude pendant l'essai pour obtenir une mesure de l'utilisation des ressources.

En outre, dans le cadre des données économiques d'ISCHEMIA, les factures médicales des participants uniquement recrutés dans les sites américains seront collectées pendant l'essai par l'équipe économique du CCEQDV lors de cette évaluation de l'hospitalisation. Les données de facturation des services médicaux seront obtenues, extraites, traitées et analysées par le CCEQDV (non applicable à l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD).

Le recueil des données économiques et de QDV peut être limité à n'importe quel sous-groupe ou à l'ensemble des sous-groupes si nécessaire en fonction de la puissance atteinte et des besoins opérationnels.

**Tableau 2 Calendrier des évaluations et examens de l'étude (voir les créneaux de visites dans le Mode opératoire)**

	Visite de sélection	Visite de Coro-TDM	Visite de randomisation (visite initiale)	Cathétérisme & ACP ou PAC	Suivi								
					1,5 mois <sup>A</sup> Visite 1	3 mois <sup>A</sup> Visite 2	6 mois <sup>B</sup> Visite 3	12 mois <sup>A</sup> Visite 4	18 mois <sup>B</sup> Visite 5	24 mois <sup>S</sup> Visite 6	30 mois <sup>B</sup> Visite 7	36 mois <sup>C</sup> Visite 8	Fréquence au-delà de 36 mois
Sélection d'admissibilité	X												
Consentement éclairé (y compris consentement de bioréférence le cas échéant)	X												
Créatinine et test de grossesse <sup>D</sup>	X												
Antécédents médicaux/état de santé	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6mois
Médicaments cardiovasculaires	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6mois
Transmission test d'effort au labo central <sup>E</sup>	X												
Classes NYHA* et SCC**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6mois
Signature dossiers médicaux			X				X		X		X		Q12mois
Angiographie coronarienne par tomographie par ordinateur (Coro-TDM)		X <sup>F</sup>											
Évaluations de la tolérance <sup>G</sup>		X		X									
Paramètres vitaux, poids, taille <sup>H</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 mois
Résultats biologiques standard <sup>I</sup>			X <sup>J</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	Q12 mois
Prélèvement sanguin de bioréférence			X		X <sup>K</sup>								
Biomarqueurs cardiaques <sup>L</sup>				X									
Électrocardiogramme (ECG) <sup>M</sup>			X	X <sup>N</sup>			X		X				à la clôture
Évaluation style de vie (PACE) <sup>***</sup>			X		X		X		X		X		Q12 mois
Conseil style de vie (PACE) <sup>***</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 mois
Enquête d'adhésion au traitement Morisky modifiée			X			X	X	X	X	X	X	X	Q6 mois
Évaluation de qualité de vie (QDV) complète <sup>O</sup>			X		X		X		X		X		à la clôture
Évaluation BSI/QDV <sup>P</sup>			X		X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 mois
Début traitement médical optimal (TMO)			X										
Évaluation et optimisation du traitement médical <sup>Q</sup>					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 mois
Calendrier cathétérisme pour participants INVA <sup>R</sup>			X										

Évaluation hospitalisation					X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 mois
Évaluation des critères de jugement				X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6 mois

**Les visites de suivi seront planifiées en fonction du temps écoulé depuis la date de randomisation (visite initiale).**

\*NYHA- New York Heart Association \*\*SCC- Société canadienne de cardiologie \*\*\*PACE- Patient-centered Assessment and Counseling for Exercise and nutrition (PACE) assessment and counseling

<sup>A</sup> Les visites à 1,5, 3 et 12 mois doivent avoir lieu en clinique, en fonction de la stabilité du participant, du contrôle des facteurs de risque et de la géographie

<sup>B</sup> Les visites à 6, 18 et 30 mois peuvent avoir lieu par téléphone, e-mail ou en clinique, en fonction de la stabilité du participant, du contrôle des facteurs de risque et de la géographie.

<sup>C</sup> Après la visite à 36 mois, les visites de suivi doivent avoir lieu en clinique au moins tous les 12 mois. Les visites cliniques peuvent être remplacées par des courriels ou des appels téléphoniques, en fonction de la stabilité du participant, du contrôle des facteurs de risque et de la géographie

<sup>D</sup> Créatinine si pas effectuée depuis 90 jours et test de grossesse si en âge de procréer.

<sup>E</sup> Envoi des images des tests ischémiques (immédiatement après recrutement et avant randomisation), des feuilles techniques et des interprétations sur site/rapports locaux des tests ischémiques de qualification aux laboratoires centraux.

<sup>F</sup> Coro-TDM non réalisée si débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min (sauf si demandé par médecin traitant) et non réalisée chez d'autres participants sélectionnés (voir section 4.1 et 5.5 et MO) ; les images de Coro-TDM en aveugle et les feuilles techniques seront transférées au laboratoire central de Coro-TDM pour interprétation.

<sup>G</sup> Évaluation de tolérance (voir section 13.4).

<sup>H</sup> La taille n'est nécessaire qu'à la randomisation, les évaluations ne sont nécessaires que si la visite est réalisée en clinique.

<sup>I</sup> Les analyses requises incluent : lipides (de préférence à jeun) à la visite de 3 mois, puis tous les 6 mois et HbA1c (à la visite 4, 8, 8 et annuellement par la suite) pour les participants diabétiques. Ces résultats biologiques seront demandés au médecin traitant du participant. Si ces résultats ne sont pas disponibles, ils doivent être obtenus par le médecin traitant du participant ou le personnel de l'étude. Les taux de créatinine obtenus en clinique pour les patients ayant un DFGe < 60 ml/min au cours de la visite de suivi de trois mois et au cours de la visite annuelle seront également enregistrés.

<sup>J</sup> Les analyses supplémentaires requises à la randomisation incluent un hémogramme complet, Demande du médecin traitant du participant, puisqu'on suppose que des analyses de routine ont été effectuées dans les 6 derniers mois .

<sup>K</sup> Peut être demandé.

<sup>L</sup> Pour les participants subissant un prélèvement sanguin pour analyse de CK-MB et de troponine avant l'ACP, et à 8 à 16 ± 2 heures après l'ACP ou à la sortie de l'hôpital, selon la première de ces deux éventualités. Pour les participants subissant un PAC, analyse préalable de troponine et CK-MB et à 18 + 6 heures après PAC. Toutes les mesures de biomarqueurs doivent être indiquées dans le ClOe. Une mesure des biomarqueurs doit être obtenue avant et après toute ACP et tout PAC, dans la mesure du possible.

<sup>M</sup> Envoi au laboratoire central des ECG ; ECG requis pour toutes admissions cardiaques et revascularisations ; ECG à 1 an facultatif (archivé sur site) et à la clôture.

<sup>N</sup> ECG réalisé après intervention (60 + 30 min après ACP, 3 jours après PAC).

<sup>O</sup> Questionnaire SAQ/DASI/état de santé général Rand/échelle du stress perçu/questionnaire santé patient/LOT-R/AQ-5D/caractéristiques démographiques. Non requis pour l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD.

---

<sup>P</sup> Sélection de questionnaires SAQ /échelle dyspnée Rose/EQ-5D.

<sup>Q</sup> À chaque visite de suivi, l'équipe de l'étude, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimalité du traitement conformément aux recommandations et aux algorithmes de l'étude.

<sup>R</sup> Cath et revascularisations planifiés uniquement dans le groupe INVA. Voir le créneau temporel pour le cath et la revascularisation après randomisation. Le cathétérisme et le traitement de revascularisation optimal doivent être prévus dans les 30 jours après la randomisation pour le groupe de stratégie conservatrice, le cathétérisme et la revascularisation optimale sont réservés aux participants présentant des symptômes d'angor réfractaire à l'ischémie aiguë.

## Visite de sélection

- Les patients ayant une ischémie au moins modérée (voir l'[annexe A](#) du protocole) seront évalués en tant que candidats potentiels à l'étude.
- Les antécédents médicaux généraux et cardiaques seront examinés pour l'admissibilité conformément aux critères d'inclusion/exclusion de la [section 4.3](#)
- La volonté de participer à l'étude du participant potentiel et de son médecin sera confirmée.
- Tous les participants potentiels sélectionnés seront enregistrés dans le journal de sélection sur papier
- Les participants potentiels répondant aux critères ischémiques d'inclusion et d'exclusion cliniques et du site, intéressés dans une participation à l'étude seront admis dans l'étude.
- Les participants ayant signé le formulaire de consentement recevront un numéro ID lié à l'étude via SIRV/SIRW. Ces participants sont considérés comme « recrutés » (non randomisés).
- Analyse de la créatinine si elle n'a pas été faite depuis 90 jours
- Test de grossesse si en âge de procréer
- Pour les participants recrutés, les résultats des tests ischémiques seront transmis par voie électronique au laboratoire central approprié. (voir [section 5.4](#))

## Visite de Coro-TDM

- Pour les participants ayant un DFGe  $\geq 60$  ml/min et les participants sélectionnés ayant un DFGe plus faible, une Coro-TDM à l'aveugle sera effectuée (des exceptions existent, voir sections 4.1 et 5.5 et MO)
- Les images de Coro-TDM en aveugle seront transmises au laboratoire central de Coro-TDM pour interprétation.
- Les participants ayant un DFGe  $< 60$  ml/min ne nécessitent pas de Coro-TDM avant la randomisation (des exceptions existent, voir sections 4.1 et 5.5 et MO)
- Évaluation de tolérance (p. ex., complications de Coro-TDM)
- Les participants exclus en raison d'une CP non obstructive sur la Coro-TDM seront envisagés pour l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA dans les sites participants (voir [annexe B](#))

### **Visite de randomisation (visite initiale) (prévue dans les 15 jours après le consentement du participant)**

- Confirmation de l'ischémie et de l'éligibilité à une Coro-TDM
- Les antécédents médicaux y compris les médicaments CV seront documentés
- Classes NYHA et SCC (voir MO)
- Évaluation BSI/QDV sera effectuée (avant la randomisation réelle)
- L'évaluation QDV complète sera recueillie (avant la véritable randomisation) (non applicable à l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD)
- Enquête d'adhésion au traitement Morisky modifiée (voir MO)
- Mesure des paramètres vitaux, de la taille et du poids
- Un ECG à 12 dérivations sera effectué et envoyé au labo central des ECG ; l'ECG d'effort, les symptômes et les résultats hémodynamiques seront envoyés au labo central des ECG
- Les résultats des examens biologiques ordinaires effectués dans les 6 mois de la visite seront enregistrés, y compris HbA1c pour les participants diabétiques. Si ces résultats biologiques ne sont pas disponibles, un prélèvement sanguin sera effectué pour analyse lors de cette visite (voir MO)
- Prélèvement sanguin initial pour bioréférence des biomarqueurs/génétique
- Les participants admissibles seront randomisés vers les stratégies INVA ou CONS via le système SIRV/SIRW. (Ces participants sont considérés comme randomisés)
- Les participants randomisés vers la stratégie INVA doivent être orientés pour subir un cathétérisme, avec une revascularisation optimale à effectuer dans les 30 jours après randomisation
- Une évaluation PACE sera effectuée chez tous les participants
- Début du TMO chez tous les participants randomisés conforme aux recommandations de directives et des algorithmes de l'étude

### **Cath et revascularisation pour les participants randomisés vers la stratégie INVA (attribuée par le protocole) ; s'applique également à toutes les revascularisations des participants des deux stratégies de prise en charge**

- Pour le cathétérisme cardiaque et la revascularisation attribués par le protocole (participants de la stratégie INVA), réalisation prévue dans les 30 jours après la randomisation

- Revascularisation à effectuer conformément au traitement de revascularisation optimale (TRO) (voir MO)
  
- Pour les participants passant une ACP
  - ECG à 12 dérivations à effectuer après ACP à  $60 \pm 30$  minutes et en fonction des besoins en cas de douleurs thoraciques
  - Prélèvement sanguin pour analyse à la fois de CK-MB et de troponine avant l'ACP, et à  $8$  à  $16 \pm 2$  heures après l'ACP ou à la sortie de l'hôpital, selon la première de ces deux éventualités, dans la mesure du possible
  - Toutes les mesures de biomarqueurs obtenues avant et après intervention doivent être enregistrées dans le CIOe
  
- Pour les participants subissant un PAC
  - ECG à 12 dérivations à effectuer le jour 3 après PAC ou à la sortie de l'hôpital, selon la première de ces échéances, et en cas de douleurs thoraciques Toutes les mesures de biomarqueurs opératoires obtenues avant et après intervention doivent être enregistrées dans le CIOe

### **Visite à 1 mois et demi (6 semaines) (visite 1)**

- Évaluation état de santé
- Classes NYHA et SCC (voir MO)
- Mesure des paramètres vitaux et du poids.
- Conseils de mode de vie conformes à PACE
- Collecte des informations BSI/évaluation QDV
- Une évaluation de l'hospitalisation sera recueillie
- Les critères de jugement seront évalués
- L'équipe de l'étude, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations et aux algorithmes de l'étude

### **Visite à 3 mois (visite 2)**

- Évaluation état de santé
- Classes NYHA et SCC (voir MO)
- Mesure des paramètres vitaux et du poids.
- Évaluation et conseils de mode de vie conformes à PACE
- Collecte des informations BSI/évaluation QDV
- L'évaluation QDV complète sera recueillie (non applicable à l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD)
- Une évaluation de l'hospitalisation sera recueillie
- Un prélèvement sanguin de bioréférence sera peut-être effectué si un financement supplémentaire est obtenu
- Les critères de jugement seront évalués
- Obtenir des résultats biologiques du médecin traitant du participant concernant les lipides (préféré à jeun). S'ils ne sont pas disponibles, ces tests doivent être obtenus par le médecin traitant du patient ou le personnel de l'étude. Les valeurs de créatinine obtenues cliniquement pour les participants ayant un DFG<sub>e</sub> < 60 seront enregistrées.
- L'équipe de l'étude, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations et aux algorithmes de l'étude

#### **Visites à 6/18/30 mois (respectivement visites 3, 5, 7)**

- Évaluation état de santé
- Classes NYHA et SCC (voir MO)
- Mesures des paramètres vitaux et du poids (uniquement si visite clinique)
- Enquête d'adhésion au traitement Morisky modifiée (voir MO)
- Conseils de mode de vie conformes à PACE
- Collecte des informations BSI/évaluation QDV
- Une évaluation de l'hospitalisation sera recueillie
- Les critères de jugement seront évalués

- Obtenir des résultats biologiques du médecin traitant du participant concernant les lipides (préférable à jeun). S'ils ne sont pas disponibles, les tests lipidiques doivent être obtenus par le médecin traitant du participant ou le personnel de l'étude.
- L'équipe de l'étude, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations et aux algorithmes de l'étude

### **Visites à 12/24/36 mois (respectivement visites 4, 6, 8)**

- Évaluation état de santé
- Classes NYHA et SCC (voir MO)
- Mesure des paramètres vitaux et du poids.
- ECG à 12 dérivations effectué et soumis au laboratoire central uniquement à la visite de 24 mois ECG facultatif et conservé sur site à 12 mois
- Enquête d'adhésion au traitement Morisky modifiée (voir MO)
- Évaluation et conseils de mode de vie conformes à PACE
- Collecte des informations BSI/évaluation QDV
- L'évaluation QDV complète sera recueillie (jusqu'à 36 mois) (non applicable à l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD)
- Une évaluation de l'hospitalisation sera recueillie
- Les critères de jugement seront évalués
- Obtenir des résultats biologiques du médecin traitant du participant concernant les lipides (préférable à jeun) HbA1c pour les patients diabétiques. S'ils ne sont pas disponibles, les tests lipidiques doivent être obtenus par le médecin traitant du participant ou le personnel de l'étude. Les valeurs de créatinine obtenues cliniquement pour les participants ayant un DFG<sub>e</sub> < 60 seront aussi enregistrées.
- L'équipe de l'étude, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations et aux algorithmes de l'étude

### **Visites de suivi continues (tous les 6 mois suivant la visite à 36 mois jusqu'à la visite de clôture)**

- Évaluation état de santé

- Classes NYHA et SCC (voir MO)
- Paramètres vitaux et poids (uniquement à chaque visite clinique annuelle)
- Enquête d'adhésion au traitement Morisky modifiée
- Évaluation du mode de vie conforme PACE (uniquement à chaque visite de 12 mois)
- Conseils de mode de vie conformes à PACE
- Collecte des informations BSI/évaluation QDV
- Une évaluation de l'hospitalisation sera recueillie
- Les critères de jugement seront évalués.
- Obtenir des résultats biologiques du médecin traitant du participant concernant les lipides (préférable à jeun). S'ils ne sont pas disponibles, les tests lipidiques doivent être obtenus par le médecin traitant du participant ou le personnel de l'étude.
- L'équipe de l'étude, en collaboration avec le(s) médecin(s) traitant(s), évaluera l'efficacité du traitement médical et l'optimisera si nécessaire conformément aux recommandations et aux algorithmes de l'étude

**Visite de clôture (en plus de toutes les évaluations de la visite normalement programmée)**

- ECG à 12 dérivations effectué et soumis au laboratoire central
- L'évaluation QDV complète sera recueillie (non applicable à l'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD)
- Obtenir des résultats biologiques du médecin traitant du participant concernant les lipides (préférable à jeun) et HbA1c pour les patients diabétiques. Si le médecin traitant

n'en dispose pas, ces tests doivent être obtenus par le médecin traitant du patient ou le personnel de l'étude.

## 10. ÉVALUATION DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES

---

Un comité d'évaluation des événements cliniques indépendant (CEEC) examinera et évaluera en aveugle tous les événements du critère primaire et de critères secondaires sélectionnés conformément aux définitions de l'étude. Les critères de jugement à évaluer incluent les décès (notamment la cause), infarctus du myocarde, réanimations après un arrêt cardiaque, hospitalisations pour angor instable, hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et AVC. L'essai n'étant pas en aveugle, pour atténuer le biais de la confirmation des événements, plusieurs stratégies seront appliquées pour identifier (« déclencher ») tous les critères suspects chez tous les participants y compris les outils de collectes de données soigneusement construits qui désignent des sites sur des événements de critères clés, la sélection des données pour le labo central ECG, la formation de l'investigateur et du coordinateur à propos des procédures CEEC, et le traitement des événements observés par les médecins pendant l'examen de documents sources se rapportant à des critères de jugement déjà identifiés. Des précautions seront prises pour masquer aux examinateurs toute information susceptible d'identifier le participant ou pouvant révéler l'assignation de stratégie par gestion randomisée. Les membres du CEEC n'ont pas accès à l'assignation de stratégie par gestion randomisée pour éviter le biais qui pose un problème de traitement important dans cet essai ouvert.

## 11. CONSIDÉRATIONS ET PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

---

### 11.1 Détermination et puissance statistique de la taille des échantillons

#### 11.1.1 Considérations et hypothèses

La taille de l'échantillon d'environ 8 000 patients randomisés a été sélectionnée pour produire une puissance élevée en vue de tester l'hypothèse principale de supériorité sous des assomptions raisonnables à propos de la fréquence du critère composite principal, de l'ampleur de la différence entre les taux d'événements pour les stratégies INVA et CONS et le schéma des inclusions et abandons. Sur la base de la distribution de la maladie coronarienne attendue dans cette population (documentation du labo central d'une ischémie au moins modérée ; documentation Coro-TDM de CP obstructive) et sur la base de données inédites de l'essai COURAGE et de plusieurs registres observationnels d'imagerie d'effort, le pourcentage de participants ayant le critère composite principal dans les 4 ans qui suivent la randomisation dans le groupe CONS a été projeté à 20 % (plage 15 %-25 %). Outre le taux d'événements CONS, un élément clé supplémentaire de la taille requise pour les échantillons est l'ampleur du bénéfice qui peut raisonnablement être attendu dans la stratégie INVA. La détermination a été fondée sur plusieurs facteurs, dont (i) les estimations de la taille d'effet tirées d'études apparentées ; (ii) une augmentation prévue de la taille d'effet en utilisant la Coro-TDM pour exclure la CP non obstructive ; (iii) la possibilité pour les participants à la stratégie CONS de recevoir un cathétérisme en violation avec le protocole ; et (iv) l'évaluation par l'investigateur de la taille d'effet minimale nécessaire pour être effective et cliniquement significative. Après une considération attentive de ces facteurs et d'autres, la taille de l'échantillon a été formulée pour fournir une puissance élevée afin de détecter une réduction relative de 15 % (c.-à-d., de 20 % à 17 % à 4 ans) dans le taux à 4 ans du critère composite principal pour les participants randomisés vers INVA vs. CONS (voir les autres assomptions dans la note du [Tableau 3](#)). Reconnaisant que le taux des événements et les différences de résultats dans ISCHEMIA peuvent différer quelque peu de ces assomptions, la taille d'échantillons requise a aussi été calculée pour plusieurs combinaisons de paramètres différentes. La taille finale des échantillons a été choisie pour fournir une puissance adéquate même si nos assomptions actuelles s'avèrent optimistes. La perte de puissance due à la non-adhésion au protocole a été reflétée dans l'analyse de la taille des échantillons en calculant la puissance avec un effet de traitement supposé relativement modeste (20 % vs. 17 %). Idéalement, avec une adhésion parfaite au protocole, un effet de traitement plus important serait plausible. Bien que les objectifs de l'étude soient formulés en termes de test d'une hypothèse (c.-à-d., que la stratégie INVA est supérieure), un autre objectif important est d'estimer l'ampleur de la différence entre résultats (à l'intérieur d'un niveau acceptable de précision statistique), quelle que soit la stratégie jugée supérieure (le cas échéant). Ainsi, l'étude possède une estimation précise des paramètres (c.-à-d., des intervalles de confiance étroits) ainsi qu'une puissance de tests des hypothèses.

#### 11.1.2 Résumé de la puissance et précision

Comme illustré dans les [Tableaux 3 et 4](#) ci-dessous, la taille prévue d'échantillon d'environ 8 000 participants randomisés se traduit par une estimation du rapport de risque qui ne diffère

du rapport de risque réel que d'un facteur de 1,11 au maximum, avec une probabilité à 95 % et une puissance potentielle  $\geq 90$  % pour comparer le critère composite principal sur les deux groupes randomisés en supposant un taux cumulé à 4 ans de celui-ci à 20 % chez les participants randomisés vers la stratégie CONS et qui est inférieur d'un facteur de 15 % (c.-à-d., réduit de 20 % à 17 %) chez les participants randomisés vers la stratégie INVA. La puissance sera  $\geq 80$  % si le taux d'événement à 4 ans pour le critère composite principal est réduit de 13 % au lieu de 15 %, toujours en supposant que le taux à 4 ans est de 20 % dans la stratégie CONS. Nous avons donc une excellente puissance même avec une projection de taille d'effet plus conservatrice. Finalement, la puissance sera  $\geq 80$  % si le taux cumulé à 4 ans pour le critère composite principal est de 15 % plutôt que de 20 % dans le groupe de stratégie CONS et se trouve réduit d'un facteur de 15 % dans le groupe de stratégie INVA. Ainsi, nous avons une excellente puissance même avec une estimation plus conservatrice de l'incidence du critère principal. La puissance et la précision sous des hypothèses différentes sont résumées dans le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#) ci-dessous.

**Tableau 3. Puissance estimée en tant que fonction du taux prévu d'événements cumulés à 4 ans dans CONS et la réduction de risque cumulée à 4 ans dans INVA ( $\Delta$ )**

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

**REMARQUE :**  $\Delta$  indique une réduction relative du taux des événements à 4 ans dans les groupes INVA par rapport à CONS **Hypothèses :** Test logarithmique par rangs bilatéraux avec  $\alpha = 0,05$  ; 4 000 participants par groupe ; suivi moyen de 3,7 ans ; perdu au suivi de 0,85 % par an ; durées de survie suivant la distribution exponentielle.

**Tableau 4. Plage de la précision estimée (marge d'erreur) en tant que fonction du taux prévu d'événements cumulés à 4 ans dans CONS et de la réduction de risque cumulée à 4 ans dans INVA ( $\Delta$ )**

Taux d'événements CONS prévu à 4 ans	Marge d'erreur (ME)		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
% 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 ME est l'anti-log de la demi-largeur supposée de l'intervalle de confiance à 95 % pour le rapport log-risque. **Hypothèses :** Fondées sur le modèle invariable Cox avec un indicateur de traitement binaire et des intervalles de confiance à 95 % de type Wald. Voir tableau 3 pour les assomptions supplémentaires.

## 11.2 Plan d'analyses statistiques

Toutes les comparaisons de traitement majeures entre les groupes randomisés seront réalisées conformément au principe de « l'intention de traiter », c.-à-d., les participants seront analysés (et les critères attribués) selon la stratégie randomisée, quels que soient les examens ou traitements invasifs ultérieurs. Des comparaisons statistiques seront réalisées au moyen de tests de signification bilatéraux. Un plan d'analyses statistiques sera finalisé avant la fin de l'essai et l'analyse des données.

### 11.2.1 Analyse du critère de jugement principal

La comparaison statistique des deux groupes randomisés pour ce qui est du critère composite principal sera une analyse « délai jusqu'à événement », et sera donc fondée sur l'intervalle entre la randomisation et la première occurrence d'un composant du critère composite principal (CV, décès ou IDM non mortel). Les risques proportionnels de Cox constitueront le principal outil analytique pour évaluer des différences de résultats entre les deux groupes randomisés. Pour préserver la puissance face à l'hétérogénéité des participants, la comparaison globale pourra être ajustée pour un jeu sélectionné de covariables initiales importantes du point de vue pronostique, qui seront attentivement définies et pré-spécifiées dans le plan d'analyse statistique. Le niveau de signification pour l'évaluation du critère principal sera  $\alpha = 0,05$ . Outre la régression de Cox, les probabilités de survie sans événement seront estimées en tant que fonction de la période de suivi dans chaque groupe de traitement au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et présentées par point avec des intervalles de confiance à 95 %. Si les données

fournissent la preuve d'une différence globale de résultats entre les groupes de stratégie, nous examinerons si l'effet thérapeutique est similaire pour tous les participants, ou s'il varie en fonction de caractéristiques spécifiques à des participants, ce qui sera pré-spécifié dans le plan d'analyse statistique.

### **11.2.2 Analyse des critères de jugement secondaires**

Les critères secondaires évalués incluent : (1) qualité de vie mesurée par l'échelle de fréquence d'angor SAQ et l'échelle de qualité de vie SAQ ; (2) résultats composites des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non mortels ou AVC ; (3) résultats composites des décès cardiovasculaires, IDM non mortels, réanimations après arrêt cardiaque ou hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque ; (4) décès toutes causes confondues ; (5) décès CV ; (6) IDM ; (7) réanimations après arrêt cardiaque ; (8) hospitalisations pour angor instable ; (9) hospitalisations pour insuffisance cardiaque ; (10) AVC ; (11) résultats composites des décès cardiovasculaires, IDM non mortels, AVC, réanimations après arrêt cardiaque ou hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque ; et (12) utilisation, coût et rentabilité des ressources de santé. Les plans pour l'analyse des critères de qualité de vie et économiques sont présentés ci-dessous dans les [Sections 11.2.4](#) et [11.2.5](#). Pour les autres critères secondaires, l'analyse sera similaire au critère principal, utilisant l'intervalle entre la randomisation et la première occurrence du critère secondaire spécifique en tant que variable de réponse.

Les définitions opérationnelles non ambiguës de chaque critère de l'étude seront documentées dans la Charte du Comité des événements cliniques et le plan d'analyse statistique avant de réaliser une analyse ouverte. Pour l'IDM, nous préciserons une définition principale (adaptée de la définition universelle de l'IDM<sup>61</sup> ; à utiliser dans l'analyse principale des critères principal et secondaires). Les autres définitions (à utiliser dans les analyses secondaires) incluront la définition universelle de l'IDM et des critères qualifiant les grands infarctus. Les instruments de collecte des données et le processus de jugement permettront la construction d'autres définitions de l'IDM critère d'évaluation.

### **11.2.3 Plan de secours en cas d'événements insuffisants pour le critère d'évaluation principal**

Le taux d'événements prévu de 20 % à 4 ans pour le critère composite principal chez les participants à la stratégie CONS a été basé sur plusieurs sources de données dont la sous-étude nucléaire COURAGE et plusieurs registres d'imagerie d'effort. Bien que nous pensions que le taux prévu soit raisonnable, une estimation relativement précise du taux d'événements réels pour le critère d'évaluation principal ne sera pas connue avant un recrutement substantiel de participants et un suivi correspondant. Pour s'assurer que l'analyse principale est puissante et utile, un plan prévisionnel permettant d'étendre le suivi et/ou de changer le critère principal sur la base de données de taux agrégés sera établi avant le premier examen des données d'essai révélées. À un moment donné pendant l'essai, une analyse sera conduite pour estimer le taux général agrégé des événements du critère principal et pour prévoir le nombre final d'événements observés. Si la puissance inconditionnelle estimée (c.-à-d., basée sur les

données du taux d'événements agrégé ; et non par groupe de traitement) est inférieure au 90 % initialement prévus, une ou plusieurs des options suivantes seront prises en considération.

1. Étendre le suivi pour permettre la survenue de plus d'événements.
2. Remplacer le critère principal par un autre survenant plus fréquemment.
  - Le critère principal actuel deviendrait un critère secondaire.
  - Le nouveau critère principal proposé serait le composite des décès CV, IDM, réanimations après arrêt cardiaque ou hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque.
3. Suivre les recommandations d'un comité consultatif indépendant.

Un comité consultatif indépendant, distinct du CSS, sera convenu dans le but d'examiner les estimations de puissance inconditionnelle et de faire une recommandation au directeur du NHLBI. Les membres de ce comité n'auront pas accès aux données ouvertes par groupe de traitement ou aux autres données pouvant biaiser leur recommandation.<sup>62, 63</sup> Des détails supplémentaires seront finalisés en coopération avec le CSS et enregistrés dans le plan d'analyse statistique avant la première analyse intermédiaire ouverte.

#### **11.2.4 Analyse de qualité de vie (QDV)**

Toutes les comparaisons de QDV adhéreront au principe d'intention de traiter. Pour chaque mesure de QDV examinée dans cette étude, l'analyse des données s'effectuera en plusieurs étapes. D'abord, nous fournirons de simples analyses descriptives et comparatives par intention de traiter. Des estimations de puissance statistique pour cette partie de notre analyse, basées sur des données recueillies dans l'essai COURAGE, montrent que nous devrions avoir une puissance en excès de 99 % pour détecter des différences de ¼ ET dans nos trois mesures principales de QDV. Ensuite, nous examinerons les variations dans le temps par rapport aux valeurs initiales et identifierons les déterminants majeurs de ces variations au moyen d'une analyse de régression. Puisqu'il n'existe actuellement pas de consensus dans les références statistiques à propos de la meilleure méthode pour traiter le problème des comparaisons multiples découlant du test de chaque échelle individuelle séparément, nous proposons deux approches complémentaires. D'abord, nous préciserons au préalable la fréquence de l'angor et les échelles de QDV à partir du SAQ en tant que mesures spécifiques de la CP d'intérêt principal, puis affecterons toutes les autres comparaisons à un statut (descriptif) secondaire. Ensuite, nous emploierons une méthodologie à modèle mixte qui utilise toutes les données de QDV disponibles à chaque étape d'évaluation de l'étude pour modéliser le profil chronologique (effet fixe). Au moyen du modèle adapté, nous pouvons estimer la différence générale dans les mesures de QDV et tester l'hypothèse globale d'absence de différence dans le temps. Nous pouvons aussi estimer la différence dans les zones sous les deux courbes de traitement QDV (et tester l'hypothèse de l'absence de différence, en moyenne). En outre, nous pouvons estimer des différences de QDV à la fin de l'étude ou à des étapes intermédiaires. Enfin, pour traiter de l'éventualité de différences internationales dans le QDV malgré notre emploi d'instruments

abondamment validés d'un point de vue culturel, nous examinerons les interactions entre les résultats clés de QDV, le traitement et la région géographique.

### **11.2.5 Analyse économique de santé**

Les analyses économiques de santé pour ISCHEMIA se composeront de deux parties majeures, une comparaison de coûts empiriques en intention de traiter et une analyse de rentabilité. Les comparaisons statistiques des coûts empiriques entre les deux groupes de traitement seront réalisées en intention de traiter. Les participants recrutés hors des USA seront exclus des analyses principales des coûts en intention de traiter. Les limites de confiance autour des différences de coûts observées seront construites au moyen des méthodes bootstrap.

Les analyses de rentabilité estimeront le coût incrémentiel requis pour ajouter une année de vie supplémentaire avec le groupe de stratégie INVA par rapport au groupe de stratégie CONS. Dans les analyses secondaires, nous intégrerons des charges d'utilité pour estimer le coût incrémentiel par année de vie supplémentaire ajustée en fonction de la qualité avec la stratégie INVA par rapport à la stratégie CONS. Ces analyses seront conduites dans une perspective sociétale et utiliseront un horizon de durée de vie de sorte que la rentabilité incrémentielle estimée et les rapports coût-utilité puissent être comparés aux repères sociétaux. Nous calculerons également les rapports coût-efficacité/coût-utilité dans l'essai, bien que ces rapports soient limités dans leur valeur en raison de leur défaut de prise en compte des bénéfices et coûts à long terme et de l'absence de repères comparatifs. Le coût sera ajusté à l'inflation, et les coûts et l'espérance de vie seront escomptés à la valeur actuelle à un taux d'escompte annuel de 3 %. Le tracé des courbes d'acceptabilité coût-efficacité indiquant la probabilité que l'intervention soit rentable pour une gamme de seuils de volonté de payer sera réalisé. Des analyses de sensibilité généralisée seront réalisées.

### **11.2.6 Analyse intermédiaire**

Pour des raisons éthiques, l'examen intermédiaire des critères d'évaluation clinique et des événements de sécurité clés seront réalisés à intervalles réguliers au cours de l'essai. Un comité de surveillance de la sécurité et des données (CSS) indépendant désigné par le NHLBI contrôlera la sécurité des participants et le déroulement de l'essai ([voir 13.1](#)). L'objectif principal de ces analyses intermédiaires est de s'assurer de la sécurité des participants recrutés dans l'essai et d'évaluer les données de jugement cumulées par groupe de traitement pour tester d'éventuelles différences favorisant l'une ou l'autre des stratégies randomisées de prise en charge. En outre, le contrôle intermédiaire implique un examen du recrutement des participants, la conformité au protocole de l'étude, le statut de la collecte des données, une évaluation de la cohérence des taux d'événements du groupe témoin avec les taux hypothétiques dans les calculs de taille des échantillons; et d'autres facteurs qui reflètent la progression générale et l'intégrité de l'étude. Les analyses intermédiaires pouvant intervenir lorsque l'évaluation d'un événement est en cours, elles seront basées principalement sur des événements évalués et secondairement sur les meilleurs événements disponibles, c.-à-d., tels qu'évalués par le CEEC si présent ou en tant que CIOe/définis par l'investigateur si l'événement n'a pas encore été évalué par le CEEC. Les résultats et les rapports de situation des analyses intermédiaires

seront attentivement et confidentiellement examinés par le CSS. Des plans détaillés de contrôle intermédiaire seront documentés dans un plan d'analyse distinct du CSS.

Des comparaisons intermédiaires par stratégie de prise en charge porteront sur la mortalité toutes causes confondues et le critère composite principal d'évaluation (décès cardiovasculaires et IDM). Des modèles de risque proportionnel de Cox ayant le traitement comme covariable seront utilisés pour l'analyse. Des estimations des rapports de risque et des intervalles de confiance à 95 % comparant les stratégies INVA et CONS seront rapportées. Pour tenir compte des tests de signification répétés des données cumulées, la méthode séquentielle par groupe de Lan et DeMets<sup>64</sup> sera appliquée comme guide d'interprétation de ces analyses intermédiaires. La surveillance des seuils de chaque critère d'évaluation sera fondée sur une fonction de dépense symétrique bilatérale de type O'Brien-Fleming avec un niveau de signification général bilatéral de  $\alpha = 0,05$ . La méthode O'Brien-Fleming nécessite de grandes valeurs critiques tôt dans l'étude, mais détend (c.-à-d., réduit) la valeur critique lorsque l'essai progresse.<sup>65</sup> Ces seuils de surveillance proposés visent à guider l'interprétation des analyses intermédiaires et non à régler un arrêt anticipé.

Un paramètre clé supplémentaire du contrôle intermédiaire sera la fréquence du cathétérisme précoce chez les participants randomisés vers la stratégie CONS. De tels cathétérismes seront classés selon (1) qu'ils sont ou non autorisés par le protocole (p. ex. pour des symptômes réfractaires documentés) et (2) qu'ils ont ou non été précédés d'un événement d'évaluation principal non mortel (c.-à-d., IDM). Un schéma de cathétérismes précoces fréquents chez les participants à la stratégie CONS sans événement de critère d'évaluation préalable suggérerait que l'étude pourrait avoir des difficultés à atteindre un pouvoir statistique élevé. En outre, si cela a été dû à de fréquentes transgressions du protocole, l'observation d'un effet de non traitement pourrait alors être difficile à interpréter. Pour résoudre ces difficultés, les taux de cathétérismes précoces dans le groupe de stratégie CONS seront analysés et signalés en mettant l'accent sur l'estimation de la probabilité qu'un participant à cette stratégie ait un cathétérisme dans un intervalle spécifié et avant un événement critère d'évaluation. Pour obtenir cette probabilité, la distribution du « délai entre randomisation et cathétérisme » pour des participants à la stratégie CONS sera estimée au moyen de la méthode de fonction d'incidence cumulée pour les risques concurrents.<sup>66</sup> Pour cette dernière analyse, le suivi des participants sera censuré à la date du dernier contact ou arrêté après le premier événement d'évaluation principale chez un participant, selon la première de ces occurrences.

Lors des délibérations du CSS, le jugement relatif à la poursuite de l'étude impliquera non seulement l'ampleur des différences observées entre les groupes randomisés et leur degré de signification statistique, mais aussi une considération attentive de nombreux autres facteurs importants y compris la nécessité d'une estimation précise des paramètres, la progression générale et l'intégrité de l'essai (notamment la fréquence des cathétérismes dans le groupe de stratégie CONS, comme discuté plus haut), et des informations provenant d'autres études. Si un seuil d'arrêt intervient tôt dans l'essai, ce résultat doit être tempéré par le fait qu'une revascularisation peut présenter un risque précoce, mais un bénéfice à long terme. Bien que nous partions de l'hypothèse que les résultats seront améliorés par la stratégie INVA, il faut souligner qu'un faible effet de traitement pour le critère d'évaluation principal n'est pas

nécessairement un résultat négatif pour l'étude. Assurément, une preuve suggérant l'absence d'un bénéfice majeur pour la stratégie invasive serait très importante pour les lignes directrices futures et la pratique clinique. Toutefois, un échantillon de taille importante est indispensable pour déduire une telle preuve. Si l'étude devait être arrêtée prématurément avec un échantillon de taille insuffisante, l'absence de différence statistiquement significative pourrait être accompagnée par de grands intervalles de confiance et aucune conclusion claire ne serait possible. Le CSS intégrera cette perspective ainsi que d'autres considérations lors de ses recommandations relatives à la poursuite de l'essai.

## **12. GESTION DES DONNÉES ET GESTION DES DOSSIERS**

---

### **12.1 Système de saisie électronique des données (SED)**

L'ensemble de données de l'étude sera collecté pour les participants qui entrent dans la phase randomisée. Le système principal de collecte de données pour ISCHEMIA utilisera le système de saisie électronique des données (SED), plateforme validée (21 CFR Part 11) conforme à ERES (Electronic Record, Electronic Signatures). Toutes les données recueillies en stade quelconque de l'essai, à l'exception des informations économiques et de qualité de vie, sont entrées dans ce système SED.

### **12.2 Gestion et qualité des données**

Toutes les valeurs hors plage, manquantes ou considérées comme des variables clés, seront balisées et traitées sur site en temps réel pendant le processus de saisie des données. Lorsqu'une requête est générée sur une variable particulière, une balise est posée dans un champ de la base de données pour permettre au système de suivre les requêtes et de produire des rapports sur les requêtes en souffrance. Les requêtes peuvent aussi être générées lors d'un examen manuel des formulaires de données. Ces requêtes seront saisies dans la base des données et suivies de la même manière que les requêtes générées par l'ordinateur. À intervalles réguliers, toutes les données seront transmises de la base des données SED à SAS pour synthèse statistique, description et analyse des données. Une vérification croisée supplémentaire des données sera réalisée chez SAS et les observations différentes seront balisées et résolues de façon adéquate à travers un système de requêtes des données. Le centre de coordination statistique des données (CCSD) effectuera des vérifications internes de contrôle de qualité de la base de données et des analyses de données au cours de l'essai.

### **12.3 Confidentialité et sécurité des données**

Les données informatisées ne seront accessibles que par mot de passe et un système de surveillance centralisé enregistrera et signalera tout accès aux données. Le réseau informatique DCRI est protégé par un pare-feu. Les CIO électroniques (CIOe) ne seront identifiés que par un numéro de l'étude, pour garantir l'anonymat des participants. Aucun identifiant de participant ne sera utilisé dans la présentation de données. Les enregistrements de l'étude susceptibles d'identifier les participants seront maintenus confidentiels comme exigé par la loi. Sauf lorsque la loi exige, les participants ne seront pas identifiés par leurs nom, numéro d'identification personnel (p. ex., numéro de sécurité sociale, numéro d'assurance sociale), adresse, numéro de téléphone ou tout autre identifiant personnel direct dans les dossiers de l'étude. Ces informations seront conservées par chaque centre distinct et ne seront pas révélées au centre de coordination sauf si nécessaire pour le suivi centralisé, clinique, de qualité de vie et économique des participants. Les participants seront informés que le médecin de l'étude et son équipe rapporteront les résultats des examens liés à l'étude au centre de coordination et au NIH. Les participants seront informés que leur dossier pourra être examiné pour répondre aux réglementations fédérales, nationales, régionales ou locales. Les examinateurs pourront inclure des membres des CCC/CCSD, CEI/CE, du NIH, d'autres fonctionnaires du gouvernement ou leurs représentants, comme imposé par la loi locale.

Les tests ischémiques recevront des identificateurs pendant le processus de téléchargement, à l'exception de la date de l'étude dans les en-têtes DICOM, d'un fournisseur qui sera responsable du transfert et du stockage des tests ischémiques pour cet essai.

## **12.4 Formation**

Tout le personnel du site expérimental et du laboratoire central autorisé à saisir les données de l'étude ISCHEMIA recevra une formation sur le système SED. Les dossiers de formation seront conservés par le bureau d'aide au SED au CCSD.

## **12.5 Conservation des dossiers**

Les dossiers de l'étude seront conservés par l'investigateur du site pendant trois (3) ans après l'échéance de la subvention ou de la durée, conformément à la réglementation locale selon la plus longue de ces échéances.

## **12.6 Gestion des données d'économie et de qualité de vie (EQDV)**

Les études d'économie et de qualité de vie seront pleinement intégrées à l'essai clinique et couvertes par le formulaire de consentement éclairé de l'essai principal. Les enquêteurs seront dans l'ignorance du groupe d'étude. Le traitement des données, le contrôle de qualité et l'analyse des données EQDV seront réalisés par les CCEQDV. Bien que le réseau informatique EQDV ne soit pas un environnement réglementé comme le sont les bases de données cliniques, l'EQDV observe les mêmes protocoles de sécurité réseau, notamment une protection par mot de passe, des connexions restreintes et des accès limités. Les dossiers de renseignement des participants seront maintenus confidentiels dans une base de données distincte, sécurisée par un serveur SQL, et le nom des participants ne sera jamais révélé. Même si les enquêteurs doivent connaître l'identité des participants pour collecter des données d'EQDV, les informations confidentielles sont verrouillées avec un accès limité et aucune des bases de données électroniques ni aucun des fichiers d'analyse n'incluent des identifiants directs des participants. Les bases de données électroniques ont des identifiants (codés) de l'étude. Outre le fait que les identifiants des participants ne sont jamais reliés à la base de données clinique, ils ne sont jamais communiqués au promoteur ou à une tierce partie. Les enquêteurs obtiennent par téléphone du participant le consentement requis par le CEE de la Duke University avant de présenter un questionnaire. Toutes les données d'EQDV sont analysées dans l'ensemble avec uniquement les identifiants codés de l'étude (aucun identifiant direct de participant), et aucun identifiant personnel de données/participant n'est jamais présenté par voie orale ou écrite. Aucun nom ni aucune autre information identifiable n'apparaissent jamais sur les données ou rapports relatifs à l'étude.

## 13. PLAN DE CONTRÔLE DE LA SÉCURITÉ

---

### 13.1 Comité de surveillance des données et de la sécurité

Un comité de surveillance de la sécurité et des données (CSS) indépendant désigné par le NHLBI contrôlera la sécurité des participants et le déroulement de l'essai. Une charte de CSS qui souligne les directives opérationnelles pour le comité et les procédures pour les évaluations intermédiaires des données de l'étude sera développée par le NHLBI et convenue par le CSS. Des rapports seront régulièrement préparés par le CCSD conformément au plan souligné dans la charte et comme demandé par le président du CSS et incluront les analyses intermédiaires des critères d'évaluation principal et secondaires, des événements de sécurité supplémentaires ; et d'autres informations demandées par le comité. Après chaque réunion, le CSS fera des recommandations au NHLBI et à la direction de l'étude à propos de la poursuite de celle-ci. Après approbation par le directeur du NHLBI, un rapport synthétique du CSS et des recommandations seront transmis par le CCC aux investigateurs pour soumission à leur CEE/Comités d'éthique, le cas échéant. Les rapports CSS constitueront le principal mécanisme pour le signalement de problèmes de sécurité au NIH et aux CEE.

### 13.2 Risques et bénéfices

Tous les examens et toutes les analyses de cette étude sont couramment réalisés en pratique clinique et ont un profil de sécurité bien défini. En outre, toutes les interventions réalisées dans cette étude, à l'exception de la Coro-TDM, sont couramment réalisées pour la population de patients recrutée dans l'étude, c.-à-d., ceux ayant un ECIS et une ischémie au moins modérée. La seule intervention effectuée pour les besoins de l'étude est la Coro-TDM. Bien que la Coro-TDM soit de plus en plus utilisée pour évaluer la présence et l'étendue d'une coronaropathie, elle n'est pas considérée comme un standard de soins lorsque pratiquée dans une séquence de tests dans l'essai. Le risque du cath et de la revascularisation sera minimisé par la sélection d'opérateurs expérimentés qui répondent aux critères de certification de l'étude. Ces risques sont justifiés par le bénéfice potentiel (réduction à long terme des événements résultant d'une revascularisation, comme discuté dans la section historique).

#### Risques :

Risques liés à la Coro-TDM : Le principal risque est une exposition accrue aux rayonnements du scan de la Coro-TDM. En moyenne, la dose de rayonnement total estimée dans cette étude (une Coro-TDM) sera comprise entre 4 et 8 mSv. En comparaison, les doses estimées d'autres rayonnements médicaux incluent : radio thoracique (0,05 mSv) ; cathétérisme cardiaque invasif (5 à 7 mSv) ; ACP (10 à 16 mSv) ; test nucléaire d'effort (12 à 30 mSv). En 1 an, une personne vivante au niveau de la mer est exposée à un rayonnement naturel d'environ 3 mSv, ainsi la dose de rayonnement attendue d'une Coro-TDM est d'environ 1 à 3 fois cette quantité.

Les autres risques connus de la Coro-TDM incluent l'allergie. Les participants ayant une allergie connue au produit de contraste seront prémédiqués et les participants ayant une précédente anaphylaxie ne seront pas inclus dans l'étude. Comme observé précédemment les participants dont le DFGe est < 60 ml/min ne passeront pas de Coro-TDM pour minimiser le risque de cet

examen dans l'essai, sauf comme noté dans les sections 4.1 et 5.5 et dans le MO. Les bêta-bloquants couramment administrés pendant la Coro-TDM pourront provoquer une bradycardie, de l'hypotension ou un bronchospasme et la nitroglycérine peut abaisser la tension artérielle et provoquer des céphalées. Ces effets seront surveillés chez les participants pendant toute la durée de l'examen et traités, si nécessaire.

Il est reconnu que la Coro-TDM, en tant que modalité d'imagerie tridimensionnelle, n'est pas parfaitement corrélée à une sténose et peut être plus précise pour la localisation, sur un segment artériel particulier qu'une angiographie invasive bidimensionnelle. Par conséquent, la Coro-TDM peut rarement être interprétée comme ne montrant aucune sténose de l'artère coronaire gauche significative lorsqu'une angiographie invasive montre une sténose de l'artère coronaire gauche  $\geq 50$  %.

Toutes les femmes non ménopausées doivent avoir un test de grossesse négatif documenté avant de passer la Coro-TDM, ou être affectées à l'un ou l'autre groupe d'étude.

Risques des cath/ACP/PAC : Chacun de ces examens est couramment réalisé en pratique clinique pour les patients qui répondent aux critères d'admissibilité à l'étude. Les risques majeurs de ces examens incluent le décès, l'infarctus du myocarde et l'AVC. Les autres risques du cathétérisme et de l'ACP incluent une réaction sévère au produit de contraste comme l'anaphylaxie, un PAC en urgence, une hémorragie, la nécessité d'une transfusion sanguine, une néphropathie induite par le produit de contraste et des complications au site d'accès vasculaire notamment, un pseudo-anévrysme, une fistule AV, un saignement rétro-péritonéal ou une infection. Les autres risques du PAC incluent un retour au bloc opératoire pour hémorragie, la nécessité de transfusion sanguine, une infection, une intubation prolongée, une médiastinite et une fibrillation auriculaire. Les risques pour ces examens varient en probabilité en fonction du profil du risque du patient.

### **Mesures de réduction du risque :**

Les examens de l'étude visent à prendre en charge et minimiser les risques par une sélection attentive des patients qui participent à l'essai. Les participants seront étroitement surveillés pendant l'essai à différents moments pour vérifier leur état de santé. En outre, un CSS indépendant surveillera la sécurité des participants pendant l'étude (voir [section 13.1](#) )

### **Bénéfices :**

Les résultats de l'essai ISCHEMIA doivent fournir des données concrètes pour soutenir la prise en charge des patients ayant un ECIS.

Il peut y avoir pour les patients un avantage à participer à cette étude en recevant les médicaments et les conseils de mode de vie éprouvés pour améliorer les résultats ainsi que l'implication d'une équipe supplémentaire pour surveiller l'état de santé des participants. Les participants pourront recevoir gratuitement des médicaments et stents, le cas échéant. On

espère que la connaissance acquise bénéficiera à d'autres présentant un état de santé similaire dans le futur.

### **13.3 Objectifs et justification du contrôle de la sécurité**

Les principaux objectifs de sécurité d'ISCHEMIA visent à caractériser les profils de risque des deux stratégies de prise en charge randomisées et de surveiller les risques imprévus pour les participants à l'étude. Les médicaments et examens à utiliser/réaliser dans cette étude le sont couramment pour des indications cliniques dans le cadre de soins standard et ont des profils de sécurité bien définis. Aucun dispositif, médicament, essai diagnostique ou intervention thérapeutique expérimental n'étant testé dans cet essai comparatif d'efficacité, le signalement est principalement régi par la Common Rule (45 CFR Part 46, Subpart A), ainsi que par les directives CIH, les CEE et les réglementations locales.

### **13.4 Rapport des effets indésirables par les investigateurs**

Les données de surveillance de sécurité des participants seront saisies dans la base de données SED dans le cadre des données requises de l'étude. Il n'y a pas d'autres exigences de signalement supplémentaires spécifiques à l'étude. Les investigateurs des sites doivent observer les pratiques cliniques habituelles de leur établissement pour signaler des événements inattendus sérieux relatifs aux médicaments et dispositifs standard de soins à des agences réglementaires.

### **13.5 Événements à surveiller**

La surveillance de sécurité dans ISCHEMIA portera sur l'estimation des taux d'événements pour les types d'événements cliniques suivants :

1. Complication d'examens cardiovasculaires (p. ex., Coro-TDM, cathétérisme cardiaque) et interventions thérapeutiques (p. ex., ACP, PAC)
2. Événements intervenant entre le consentement à participer à l'essai et la randomisation.
3. Critères d'évaluation de l'étude.

#### **1. Complications des examens cardiovasculaires et interventions thérapeutiques**

Tous les médicaments, examens diagnostiques et interventions thérapeutiques à utiliser dans cet essai ont été abondamment évalués au préalable, ont un profil de sécurité établi avec des risques et bénéfices connus et sont couramment utilisés en pratique clinique. Les événements énumérés ci-dessous qui interviennent dans les 72 heures après l'intervention seront considérés comme des complications de l'intervention. Certains événements de sécurité liés à des examens et des interventions spécifiques saisis dans le SED, en plus du décès et de l'IDM, incluent :

Angiographie coronaire :

1. Réaction sévère au produit de contraste telle qu'une anaphylaxie
2. Instabilité hémodynamique, notamment bradycardie symptomatique ou hypertension, due à des bêta-bloquants ou nitrates administrés pour l'examen de Coro-TDM.

3. Bronchospasme aigu dû aux bêta-bloquants administrés pour l'examen de Coro-TDM.
4. Néphropathie/dialyse induite par le produit de contraste
5. Exposition au rayonnement

Outre l'incidence d'observation de sténose de l'artère coronaire gauche significative ( $\geq 50\%$ ) lors du cathétérisme cardiaque non signalée à la Coro-TDM sera surveillée et signalée au CSS. Les observations accidentelles à la Coro-TDM seront signalées au site conformément à la liste spécifiée dans le MO. Le participant pourra être exclu de l'étude sur la base de certaines observations accidentelles (p. ex., gros anévrisme de l'aorte ou néoplasme).

Cathétérisme cardiaque et ACP :

1. Réaction sévère au produit de contraste telle qu'une anaphylaxie
2. AVC périopératoire
3. PAC en urgence
4. Néphropathie/dialyse induite par le produit de contraste
5. Complications au site d'accès vasculaire y compris pseudo-anévrisme, fistule AV, saignement rétro-péritonéal

PAC :

1. Retour au bloc opératoire pour hémorragie
2. Intubation prolongée
3. Médiastinite
4. Fibrillation auriculaire

## **2. Événements intervenant entre le consentement et la randomisation**

En général, l'admissibilité à la randomisation ne sera pas connue lors du recrutement, mais nécessitera une confirmation après des examens de sélection supplémentaires (p. ex., test de grossesse et Coro-TDM en aveugle). En conséquence, plusieurs jours pourront s'écouler avant que le participant soit randomisé. La fréquence des événements cliniques (p. ex., décès, IDM) intervenant pendant cette période avant la randomisation sera surveillée et signalée au CSS.

## **3. Événements étant des critères d'évaluation de l'essai**

Des critères d'évaluation de l'essai (p. ex., mortalité toutes causes confondues) seront surveillés à intervalles réguliers au cours de l'essai en vue de protéger la sécurité des participants. Les taux d'événements de chaque groupe de traitement seront examinés confidentiellement par CSS. Ces analyses informeront la recommandation du CSS d'arrêter ou de poursuivre l'étude ou de modifier le protocole (voir [section 11.2.6](#)).

## **14. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES**

---

### **14.1 Adhésion réglementaire et éthique**

L'étude clinique a été conçue et sera mise en œuvre et rapportée conformément à la Directive tripartite harmonisée relative aux Bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), aux réglementations locales en vigueur (notamment la directive européenne 2001/20/CE, l'US Code of Federal Regulations Title 45, et au Ministère japonais de la santé, du travail et du bien-être), et avec les principes éthiques stipulés dans la déclaration d'Helsinki.

### **14.2 Processus du consentement éclairé**

Les investigateurs doivent s'assurer que les participants sont clairement et pleinement informés du but, des risques potentiels et autres problèmes essentiels relatifs aux études cliniques dans lesquelles ils acceptent de participer. Un consentement éclairé écrit librement donné doit être obtenu de chaque participant ou, dans les situations pour lesquelles un consentement ne peut être donné par les participants, leur représentant légal reconnu, avant la participation à l'étude clinique, y compris un consentement éclairé pour la Coro-TDM de l'étude. Les droits, la sécurité et le bien-être des participants de l'étude sont les considérations les plus importantes qui doivent prévaloir sur les intérêts de la science et de la société. Les femmes en âge de procréer seront informées qu'il peut y avoir des risques inconnus pour le fœtus si une grossesse devait intervenir pendant l'étude et si elles étaient exposées à un rayonnement (p. ex., Coro-TDM, cathétérisme cardiaque et revascularisation en cas de randomisation dans le groupe de stratégie INVA) et acceptent que pour participer à l'étude, elles doivent adhérer à l'exigence de contraception pendant cette période de l'étude. S'il y a un point quelconque pour lequel le participant potentiel n'adhérera pas de manière fiable aux procédures de l'étude et/ou de suivi, il ne doit pas être inclus dans l'étude.

### **14.3 Responsabilités de l'investigateur et des CEE/CEI/CER**

Le protocole et les formulaires de consentement éclairé proposés (formulaire de consentement principal et formulaire de consentement aux tests génétiques) seront examinés et approuvés par un Comité d'examen de l'établissement/Comité d'éthique indépendant/Comité d'éthique de recherche (CEE/CEI/CER) dans chaque site. Une déclaration datée et signée stipulant que le protocole et le consentement éclairé ont été approuvés par les CEE/CEI/CER et requis avant le début de l'étude dans le site. Un renoncement au consentement éclairé CEE/CEI/CER distinct pour aussi être requis pour l'enquête de sélection, selon les réglementations locales. Avant le début de l'étude, l'investigateur principal du site doit signer la page de signature du protocole, confirmant son acceptation de conduire l'étude conformément à ces documents et à toutes les instructions et procédures mentionnées dans ce protocole et de donner accès à toutes les données et dossiers pertinents aux superviseurs, contrôleurs, représentants de l'assurance qualité clinique, agents désignés des CCC, CEE/CEI/CER et autorités réglementaires comme requis. Les investigateurs doivent accepter d'appliquer une diligence raisonnable pour éviter des écarts du protocole.

#### **14.4 Révisions du protocole**

Tout changement ou ajout au protocole ne peut se faire que par une révision écrite du protocole qui doit être approuvée par le CCC, les autorités de santé (le cas échéant) et les CEE/CEI/CER. Seules les révisions requises pour la sécurité des participants peuvent être mise en œuvre avant l'approbation des CEE/CEI/CER. Dès que possible, l'écart ou changement mis en œuvre, les motifs et, le cas échéant, la/les modification(s) du protocole seront soumis : (a) aux CEE/CEI/CER pour examen et approbation/opinion favorable; (b) au promoteur, NIH/NHLBI pour accord ; et, si nécessaire, (c) aux autorités réglementaires. Nonobstant la nécessité d'une approbation des révisions formelles du protocole, l'investigateur est supposé prendre toute mesure immédiate requise pour la sécurité d'un participant inclus dans cette étude, même si cette action constitue un écart du protocole. Dans de tels cas, le CCC doit être averti de cette action et les CEE/CEI/CER de ce site d'étude doivent être informés.

#### **14.5 Arrêt anticipé de l'étude**

Le CCC et le NHLBI conservent le droit d'arrêter à tout moment l'étude, un site d'étude ou un investigateur. Le CCC surveillera la progression de l'étude. Si justifié, l'étude pourra être suspendue ou interrompue de façon anticipée si une observation de sécurité présente un risque excessif pour la population de l'étude. Si l'étude est arrêtée de façon anticipée, le CCC fournira une déclaration écrite aux investigateurs principaux de site pour permettre la notification aux CEE/CEI/CER et aux participants de l'étude. Le CCC informera aussi les autorités compétentes. Le CCC pourra résilier l'activité de recrutement dans un site, ou la participation à l'étude d'un investigateur et d'un site s'il a la preuve de la défaillance d'un investigateur à maintenir les standards cliniques adéquats ou à se conformer au protocole. L'avis de suspension de recrutement ou d'arrêt de l'étude ou du site d'étude/investigateur sera envoyé à l'investigateur et aux CEE/CEI/CER.

## 15. ORGANISATION DE L'ÉTUDE

---

ISCHEMIA est parrainé par le US National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Le Centre de coordination clinique (CCC), la présidence de l'étude et la coprésidence de l'étude conserveront la responsabilité de la conduite générale de l'étude y compris de la gestion et de la surveillance des sites dans les pays participants, de l'analyse et des rapports. Le Centre de coordination statistique des données (CCSD) est responsable des attributions de traitement des participants admissibles, de la réception et du traitement des données recueillies par les sites cliniques, des laboratoires centraux et des centres de coordination, des programmes de qualité et des analyses et rapports statistiques. Le Centre de coordination d'imagerie ischémique (CCI) organisera et supervisera les laboratoires centraux d'imagerie d'effort, coordonnera et mettra en œuvre les systèmes pédagogiques pour les sites et supervisera la réalisation de l'imagerie d'effort sur les sites. Le Centre de coordination EQDV (CCEQDV) est responsable de la conduite des parties relatives à la qualité de vie, à l'économie et à la rentabilité de cette étude. Le laboratoire d'angiographie coronarienne par tomographie à émission de positons (Coro-TDM LC) interprétera tous les examens de Coro-TDM et assurera l'assistance technique. Les laboratoires centraux d'angiographie (LCA) caractériseront l'anatomie coronarienne des participants subissant une angiographie coronarienne et les résultats opératoires de ceux subissant une ACP. Les membres du NHLBI participeront à la direction de l'étude. Des détails relatifs aux activités des laboratoires centraux et centres de coordination se trouvent dans le MO.

Des détails relatifs aux comités, à leurs responsabilités et appartenances se trouvent dans le MO. Ces comités incluent des commissions de direction, exécutive et d'orientation, des commissions de traitement médical optimal et de revascularisation optimale, une commission sur le recrutement des femmes et minorités, des commissions de bioréférences, statistiques, études auxiliaires et publications.

## 16. ACCÈS AUX DONNÉES ET PARTAGE

---

La commission des publications autorise l'accès aux données de l'étude et aux échantillons biologiques (en accord avec la commission de bioréférences). Les investigateurs doivent soumettre une proposition demandant une approbation pour accéder aux données/spécimens de l'essai ISCHEMIA. L'essai ISCHEMIA participera au dépôt central du NHLBI pour les données et spécimens de l'étude.

L'accès à toutes les données suivra les directives décrites dans le règlement Limited Access Data Policy du NHLBI ([www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy\\_new.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm)), le règlement Data Sharing Policy du NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>), et le règlement Policy for Sharing of Data Obtained in NIH Supported or Conducted Genome-Wide Association Studies (GWAS) (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) pour ce qui concerne la documentation, le contenu, le stockage et la durée.

## **17. RÈGLES APPLICABLES AUX PUBLICATIONS : VUE D'ENSEMBLE**

---

Les rapports principal et secondaires des observations de l'étude seront publiés dans des revues révisées par des pairs. Les propositions de présentations et publications intégrant des données obtenues des participants impliqués dans l'essai ISCHEMIA doivent être soumises pour examen par la commission des publications. La publication principale sera signée par la commission de rédaction de l'essai. Aucun site n'est autorisé à présenter ou publier des données obtenues pendant la conduite de cet essai sans l'approbation préalable de la commission des publications. La paternité de publications liées à ISCHEMIA sera déterminée par la commission des publications en prenant en compte la contribution à l'essai et les analyses pertinentes. Le règlement complet des publications se trouve dans le MO.

## 18. Essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD

---

L'essai auxiliaire ISCHEMIA-CKD recrutera mille patients supplémentaires présentant une IRC avancée (définis comme étant ceux ayant un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 ou en dialyse), une ischémie modérée à sévère, randomisés vers la stratégie invasive (INVA) par rapport à la stratégie conservatrice (CONS). Le plan de l'essai visant à randomiser des patients en amont du cath est avantageux puisqu'il n'exposera que 50 % des participants (recrutés dans INVA) au produit de contraste et sera le plus grand essai de stratégie de traitement chez des patients atteints d'une IRC avancée et d'un ECIS.

Cet essai est conçu pour se dérouler en transparence avec celui de l'essai principal, mais les sites peuvent en sortir s'ils choisissent de ne pas y participer.

### 18.1 Historique

Parmi les patients atteints d'une IRC avancée, la maladie cardiovasculaire est principale cause de décès,<sup>67, 68</sup> 15 à 30 fois supérieure au taux de mortalité cardiovasculaire ajustée en fonction de l'âge dans la population générale.<sup>69, 70</sup> La mortalité projetée à 4 ans est supérieure à 50 % chez les patients ayant une IRC avancée<sup>71-75</sup> et est pire que celle des patients de la population générale qui ont un cancer, une insuffisance cardiaque, un AVC ou un IDM.<sup>76</sup> Les participants ayant une IRC avancée sont 5 à 10 fois plus susceptibles de décéder que d'atteindre une insuffisance rénale en phase terminale (IRPT).<sup>77</sup> Malgré cela, environ 80 % des essais contemporains sur la coronaropathie (CP) excluent les participants qui ont une IRC avancée.<sup>78</sup> La plupart de traitements visant à réduire les événements cardiovasculaires dans l'IRC avancée sont donc extrapolés de cohortes sans IRC avancée. Les participants ayant une IRC avancée et une maladie cardiovasculaire sont sous-traités avec un usage moins fréquent de statines et de traitements de revascularisation et la méthode de prise en charge optimale de ces patients est inconnue. Les participants atteints d'IRC avancée sont notoirement sous-représentés dans les essais contemporains comparant la revascularisation à un traitement médical chez des patients atteints de CP tels que l'essai BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)<sup>24</sup> ou l'essai COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation),<sup>79</sup> rendant une évaluation sur l'efficacité de la revascularisation plus traitement médical vs. traitement médical initial seul, problématique dans cette cohorte.

Les participants atteints d'IRC avancée présentent un risque accru de complications de l'intervention invasive attribuée, en particulier insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par le produit de contraste,<sup>80, 81</sup> dialyse, saignements majeurs et risque de décès à court terme. Cependant, il existe une controverse dans les références médicales à propos de l'incidence (< 1 % à > 30 %), du traitement efficace (hydratation par sérum physiologique, N-acétylcystéine ou bicarbonate de soude) et du pronostic de l'IRA induite par produit de contraste (< 0,5 % à > 5 % nécessitant une dialyse).<sup>82-85</sup> [ENREF 82](#) En outre, bien que l'IRA induite par le produit de contraste soit associée à une augmentation de la mortalité à court terme, la confusion résiduelle dans ces études rend l'interprétation difficile. De plus, on ignore si ces

risques accrus à court terme sont compensés par les bénéfices à long terme. Une étude observationnelle limitée d'une cohorte IRC suggère un bénéfice de survie de la revascularisation par rapport à un traitement médical seul à long terme,<sup>86-89</sup> malgré une augmentation des risques à court terme. Toutefois, le traitement médical dans ces essais n'a pas été optimisé, des stents à élution médicamenteuse ont rarement été utilisés et il y a sans aucun doute un biais de sélection et confirmation inhérent aux études observationnelles. Pour ces raisons on observe **un consensus clinique substantiel dans la prise en charge de ces patients avec des taux de revascularisation de seulement 10 à 45 %.**<sup>86, 88, 90</sup> Les résultats d'ISCHEMIA-CKD auront de profondes implications pour les lignes directrices, la politique de santé et la pratique clinique.

## 18.2 Objectifs

L'objectif principal de l'essai auxiliaire pour l'insuffisance rénale chronique (IRC) et de déterminer si la stratégie INVA réduit l'incidence des décès et infarctus du myocarde non mortel par comparaison à la stratégie CONS chez des patients atteints d'IRC avancée.

L'objectif secondaire vise à établir si une stratégie INVA est plus efficace qu'une stratégie CONS dans l'amélioration du contrôle de l'angor, telle qu'évaluée par l'Échelle de fréquence des angors par questionnaire angor de Seattle (SAQ), et la qualité de vie spécifique à la maladie telle qu'évaluée par l'Échelle de qualité de vie SAQ.

Les autres objectifs secondaires incluent la comparaison de l'incidence de l'ensemble des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non mortels, des patients réanimés après arrêt cardiaque ou des hospitalisations pour angor instable ou crise cardiaque ; l'ensemble des décès cardiovasculaires ou infarctus du myocarde non mortel ; des composantes individuelles de ce critère ; des décès toutes causes confondues ; des AVC ; ainsi que la comparaison de l'emploi des ressources de santé, des coûts et de la rentabilité entre les deux stratégies randomisées.

## 18.3 Plan de l'étude

Le Plan de l'étude de l'essai auxiliaire IRC est semblable à celui des participants à l'essai principal ayant un DFGe de 30 à 59, avec une ischémie au moins modérée aux tests ischémiques et aucun besoin de Coro-TDM. Les patients qui par ailleurs répondent à l'admissibilité à l'essai ISCHEMIA mais atteints d'IRC avancée seront randomisés après un essai ischémique de qualification vers INVA ou CONS. La procédure de l'étude ([Section 5](#)) et les stratégies de prise en charge ([Section 6](#)) seront similaires à celles de l'essai principal. Les stratégies visant à minimiser le volume du produit de contraste utilisé, et à réduire l'IRA induite par le produit de contraste sont présentées dans le MO. Les évaluations du suivi et de l'étude ([Section 9](#)) sont similaires à celles de l'essai principal. Les similitudes et différences de processus entre l'essai principal et l'essai auxiliaire IRC sont décrites dans le MO.

## 18.4 Considérations et puissance statistiques

Comme illustré dans les Tableaux 5 et 6 ci-dessous, pour les participants à l'essai auxiliaire IRC, la taille d'échantillon prévue d'environ 1 000 participants randomisés se traduit par une estimation du rapport de risque qui ne diffère du rapport de risque réel que d'un facteur de 1,19 au maximum, avec une probabilité à 95 % et une puissance potentielle  $\geq 80$  à 95 % pour comparer le critère composite principal sur les deux groupes randomisés en supposant un taux cumulé à 4 ans de celui-ci à 60 % chez les participants randomisés vers la stratégie CONS et qui est inférieur d'un facteur de 15 à 19 % (réduction relative) chez les participants randomisés vers la stratégie INVA. La puissance et la précision sous d'autres assumptions sont résumées dans le [Tableau 5](#) et le [Tableau 6](#) ci-dessous.

**Tableau 5. Puissance estimée en tant que fonction du taux prévu d'événements cumulés dans CONS et la réduction de risque cumulée dans INVA ( $\Delta$ )**

Taux d'événements CONS prévu à 4 ans % événements	Puissance		
	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$	$\Delta = 0,19$
45 %	56	67	76
50 %	64	75	84
55 %	73	83	90
60 %	81	90	95
65 %	88	95	98
70 %	94	98	99

**REMARQUE :**  $\Delta$  indique une réduction relative du taux des événements à 4 ans dans les groupes INVA par rapport à CONS **Hypothèses :** Test logarithmique par rangs bilatéraux avec  $\alpha = 0,05$  ; 500 participants par groupe ; suivi moyen de 3,7 ans ; perdu au suivi de 1 % par an ; durées de survie suivant distribution exponentielle.

**Tableau 6. Plage de la précision estimée (marge d'erreur) en tant que fonction du taux prévu d'événements cumulés dans CONS et de la réduction de risque cumulée dans INVA ( $\Delta$ )**

Taux d'événements CONS prévu à 4 ans % événements	Marge d'erreur (ME)		
	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$	$\Delta = 0,19$
45 %	1,22	1,22	1,23
50 %	1,21	1,21	1,21
55 %	1,20	1,20	1,20
60 %	1,19	1,19	1,19
65 %	1,18	1,18	1,18
70 %	1,17	1,18	1,18

**REMARQUE :** La ME est l'anti-log de la demi-largeur supposée de l'intervalle de confiance à 95 % pour le rapport log-risque. **Hypothèses :** Fondées sur le modèle invariable Cox avec un indicateur de traitement binaire et des intervalles de confiance à 95 % de type Wald.

D'autres aspects de la considération statistique notamment le plan de secours en cas d'événements insuffisants pour le critère d'évaluation principal, l'analyse de QDV et l'analyse économique de santé sont détaillés dans la [Section 11.2](#)

## 18.5 Plan de contrôle de la sécurité

### **18.5.1 Comité de surveillance des données et de la sécurité**

Comme mentionné dans la [section 13](#), un comité de surveillance de la sécurité et des données (CSS) sera désigné par le NHLBI pour contrôler la sécurité des participants et le déroulement de l'essai. Le CSS de l'essai principal avec un néphrologue ajouté au tableau de service servira de CSS pour l'essai auxiliaire IRC. Une charte de CSS qui souligne les directives opérationnelles pour le comité et les procédures pour les évaluations intermédiaires des données de l'étude sera développée par le NHLBI et convenue par le CSS. Après chaque réunion, le CSS fera des recommandations au NHLBI et à la direction de l'étude à propos de la poursuite de celle-ci. Les rapports CSS constitueront le principal mécanisme pour le signalement de problèmes de sécurité au NIH et aux CEE.

### **18.5.2 Risques et bénéfices**

Tous les examens et toutes les analyses de cette étude sont couramment réalisés en pratique clinique et ont un profil de sécurité bien défini. Les risques et bénéfices sont décrits en détails dans la [section 13.2](#). Les risques et bénéfices relatifs à la cohorte IRC sont décrits ci-dessous.

#### **Risques :**

Risques des cath/ACP/PAC : Chacun de ces examens est réalisé en pratique clinique pour les patients qui répondent aux critères d'admissibilité à l'essai IRC. Les risques majeurs de ces examens incluent le décès, l'infarctus du myocarde et l'AVC. Les autres risques du cathétérisme et de l'ACP incluent une réaction sévère au produit de contraste comme l'anaphylaxie, un PAC en urgence, une hémorragie, la nécessité d'une transfusion sanguine, une IRA induite par le produit de contraste, une dialyse nécessitée par l'IRA et des complications au site d'accès vasculaire notamment, un pseudo-anévrysme, une fistule AV, un saignement rétropéritonéal ou une infection. Les autres risques du PAC incluent un retour au bloc opératoire pour hémorragie, la nécessité de transfusion sanguine, une infection, une intubation prolongée, une médiastinite, une IRA, une dialyse nécessitée par l'IRA et une fibrillation auriculaire. Les risques de ces examens varient en probabilité en fonction du profil de risque du patient et sont généralement supérieurs dans la cohorte IRC que chez les participants sans IRC.

#### **Mesures de réduction du risque :**

Le risque du cath et de la revascularisation sera minimisé par la sélection d'opérateurs expérimentés qui répondent aux critères de certification de l'étude. Les stratégies visant à minimiser le volume du produit de contraste utilisé, et à réduire le risque d'IRA induite par le produit de contraste sont présentées dans le MO. Ces risques sont justifiés par le bénéfice potentiel (réduction à long terme des événements résultant d'une revascularisation, comme discuté dans la section historique). En outre, un néphrologue sera impliqué dans les soins des participants.

Les examens de l'étude visent à prendre en charge et minimiser les risques par une sélection attentive des patients qui participent à l'essai. Les participants seront étroitement surveillés pendant l'essai à différents moments pour vérifier leur état de santé. En outre, un CSS indépendant surveillera la sécurité des participants pendant l'étude (voir [section 13.1](#))

### **Bénéfices :**

Les résultats de l'essai ISCHEMIA-CKD doivent fournir des données concrètes pour soutenir la prise en charge des patients ayant une IRC et un ECIS. On espère que la connaissance acquise bénéficiera à d'autres présentant un état de santé similaire dans le futur.

### **18.5.3 Rapport des effets indésirables par les investigateurs**

Les données de surveillance de sécurité des participants seront saisies dans la base de données SED dans le cadre des données requises de l'étude. Il n'y a pas d'autres exigences de signalement supplémentaires spécifiques à l'étude. Les investigateurs des sites doivent observer les pratiques cliniques habituelles de leur établissement pour signaler des événements inattendus sérieux relatifs aux médicaments et dispositifs standard de soins à des agences réglementaires.

### **18.5.4 Événements à surveiller**

La surveillance de sécurité de l'essai auxiliaire IRC sera semblable à celle d'ISCHEMIA et portera sur le taux d'événements estimé pour les types suivants d'événements cliniques :

1. Complications d'examens cardiovasculaires (p. ex., cathétérisme cardiaque) et interventions thérapeutiques (p. ex., ACP, PAC)
2. Événements intervenant entre le consentement à participer à l'essai et la randomisation.
3. Critères d'évaluation de l'étude.

Les détails des événements à surveiller sont soulignés dans la [section 13.5](#). Les événements à surveiller d'intérêt spécial pour l'essai auxiliaire IRC sont décrits ci-dessous.

#### **Complications des interventions thérapeutiques cardiovasculaires**

Toutes les interventions thérapeutiques à utiliser dans cet essai ont été abondamment évaluées, ont un profil de sécurité établi avec des risques et bénéfices connus et sont utilisés en pratique clinique. Les événements énumérés ci-dessous qui interviennent dans les 72 heures après l'intervention seront considérés comme des complications de l'intervention. Certains événements de sécurité liés à des examens et des interventions spécifiques saisis dans le SED, en plus du décès et de l'IDM, incluent :

Cathétérisme cardiaque et ACP :

1. Réaction sévère au produit de contraste telle qu'une anaphylaxie
2. AVC périopératoire
3. PAC en urgence
4. IRA
5. IRA nécessitant une dialyse

6. Complications au site d'accès vasculaire y compris pseudo-anévrisme, fistule AV, saignement rétro-péritonéal

PAC :

1. Retour au bloc opératoire pour hémorragie
2. Intubation prolongée
3. Médiastinite
4. Fibrillation auriculaire
5. IRA nécessitant une dialyse

En outre, l'incidence d'observation de sténose de l'artère coronaire gauche significative ( $\geq 50\%$ ) lors du cathétérisme cardiaque sera surveillée et signalée au CSS.

**18.6 Évaluation des événements cliniques (voir la [Section 10](#))**

**18.7 Gestion des données et gestion des dossiers (voir la [Section 12](#))**

**18.8 Considérations éthiques (voir la [Section 14](#))**

**18.9 Organisation de l'étude (voir la [Section 15](#))**

**18.10 Accès aux données et partage (voir la [Section 16](#))**

**18.11 Politique de publication (voir la [Section 17](#))**

## 19. RÉFÉRENCES

---

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; **121**(7): e46-e215.
2. WHO. [cited 1/22/2010]; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, 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**(8922): 563-70.
4. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983; **68**(5): 939-50.
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**(21): 1333-9.
6. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *The New England journal of medicine*. 1988; **319**(6): 332-7.
7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989; **80**(2): 234-44.
8. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*. 1988; **260**(7): 945-50.
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**(6): 779-85.
10. Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970; **42**(5): 935-42.
11. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Jama*. 2003; **290**(1): 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**(4): 248-54.
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**(5): 335-71.
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**(8): 1576-83.
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**(7329): 71-86.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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**(9493): 1267-78.
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**(7): 1757-64.
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001; **345**(22): 1583-92.

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**(5): 383-93.
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, 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**(3): 975-90.
21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(17): 1607-16.
22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(17): 1617-25.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; **356**(15): 1503-16.
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; **360**(24): 2503-15.
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**(25): 2797-802.
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; **92**(8): 2333-42.
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**(9): 632-7.
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2007; **167**(15): 1604-9.
29. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; **367**(11): 991-1001.
30. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. 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**(2): 172-8.
31. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(8 Suppl): C13-8.
32. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(4 Suppl S): 15S-22S.
33. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis*. 1996; **26 Suppl 4**: 269-84.
34. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2003; **1**(2): 183-204.
35. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. 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**(4): 1141-54.
36. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease

randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2012; **164**(2): 243-50.

37. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; **61**(18): 1860-70.

38. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2013; **61**(15): 1616-23.

39. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation.* 2009; **120**(22): 2197-206.

40. 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**(23): 2900-7.

41. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, et al. 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**(6): 768-78.

42. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. 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**(10): 1283-91.

43. 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**(4): 334-8.

44. 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**(3): 217-23.

45. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. 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**(3): 661-9.

46. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, et al. 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.

47. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. 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**(7): 1125-33.

48. 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**(2): 200-8.

49. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, et al. 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**(7): 1286-94.

50. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. 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): 1-7.

51. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, et al. 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**(2): 213-23.

52. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F, et al. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (**in press**).

53. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Adaptive statistical iterative reconstruction: assessment of image noise and image quality in coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **195**(3): 649-54.

54. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, et al. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ECG-triggered coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **194**(4): 933-7.

55. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, et al. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010; **106**(2): 287-92.

56. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, et al. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; **195**(3): 655-60.

57. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient Prefer Adherence*. 2010; **4**: 255-62.

58. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **151**(10): 687-95.

59. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; **24**(1): 67-74.

60. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005; **39**(7-8): 1198-203.

61. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; **116**(22): 2634-53.

62. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002; **21**(19): 2789-95.

63. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007; **2**: e18.

64. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983; **70**: 659-63.

65. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979; **35**(3): 549-56.

66. Kalbfleisch JD PR. *The statistical analysis of failure time data*. 2002; **2nd Edition**(Hoboken, N.J.): J. Wiley.

67. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Annals of internal medicine*. 2002; **137**(7): 555-62.

68. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006; **17**(7): 2034-47.
69. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; **351**(13): 1296-305.
70. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996; **93**(5): 905-14.
71. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, Di Carli MF. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; **2**(6): 429-36.
72. Karagiannis SE, Feringa HH, Elhendy A, van Domburg R, Chonchol M, Vidakovic R, et al. Prognostic significance of renal function in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; **23**(2): 601-7.
73. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, Oh JK, Bailey KR, Pellikka PA. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2007; **153**(3): 385-91.
74. Hakeem A, Bhatti S, Dillie KS, Cook JR, Samad Z, Roth-Cline MD, et al. Predictive value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and the impact of renal function on cardiac death. *Circulation*. 2008; **118**(24): 2540-9.
75. Bangalore S, Kamalakkannan G, Aziz E, Khan R, Gopinath D, Weinberg C, et al. Prognostic impact of renal function in patients undergoing stress echocardiography (Abstr). *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; **19**(5): 647.
76. U.S. Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD; 2011.
77. US Renal Data System. *USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2002*. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
78. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int*. 2006; **70**(11): 2021-30.
79. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *The American journal of cardiology*. 2009; **104**(12): 1647-53.
80. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008; **51**(15): 1419-28.
81. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **44**(7): 1393-9.
82. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; **64**(10): 1805-6.
83. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004; **15**(9): 2462-8.
84. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; **123**(4): 409-16.
85. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney international* 1995; **47**(1): 254-61.

86. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, Borzak S, McCullough PA. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003; **92**(5): 509-14.
87. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation.* 2004; **110**(14): 1890-5.
88. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003; **14**(9): 2373-80.
89. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR, Jr., et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation.* 2012; **125**(15): 1870-9.
90. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation.* 2009; **120**(10): 851-8.

## 20. ANNEXE A

---

**Critères d'admissibilité du test ischémique** Des critères spécifiques à chaque modalité ont été développés et affinés sur la base de données indiquant que le risque d'événements cardiovasculaires résultant d'une ischémie inductible correspond à celle ciblée dans l'essai. Les critères ont été harmonisés entre modalités afin de produire un risque similaire de décès cardiovasculaires ou d'IDM quel que soit le type de test d'effort réalisé.<sup>1</sup>

**Tableau : Critères pour une ischémie au moins modérée par modalité de test d'effort <sup>2</sup>**

Modalité de test	Critère de diagnostic
Perfusion nucléaire via SPECT ou PET <sup>3</sup>	myocarde ischémique ≥ 10 %
Echo <sup>3</sup>	segments avec hypokinésie ou akinésie sévère induite par l'effort ≥ 3/16
RMC <sup>3</sup>	Perfusion : myocarde ischémique ≥ 12 % et/ou Mouvement de la paroi : <ul style="list-style-type: none"> <li>• segments avec hypokinésie ou akinésie sévère induite par l'effort ≥ 3/16</li> </ul>
Test d'efforts sans imagerie  (Les critères 1 à 4 doivent être remplis)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antécédents cliniques d'angor type ou angor type pendant un test d'effort</li> <li>2. Absence de dépression du segment ST au repos ≥ 1,0 mm ou cofondateurs qui rendent l'ECG d'effort non interprétable (BBG, HVG avec repolarisation, stimulateur cardiaque, etc.).</li> <li>3. Par comparaison au tracé initial, dépression du segment ST horizontal ou descendant induit par l'effort ≥ 1,5 mm sur 2 dérivations <i>ou</i> ≥ 2,0 mm sur une dérivation quelconque ; élévation du segment ST ≥ 1 mm sur un territoire non infarci. Le point J et le segment ST à 80 ms doivent satisfaire les critères. Lorsque la FC est &gt; 130/min, le segment ST à 60 ms peut être utilisé si le segment à 80 ms ne peut être établi.</li> <li>4. L'une des conditions suivantes :                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Charge de travail maximale ne pouvant dépasser le terme du stade 2 d'un protocole standard de Bruce <i>ou</i> ≤ 7 METS si un protocole non Bruce est utilisé <i>ou</i></li> <li>b. Les critères du segment ST sont satisfaits à &lt; 75 % de la FC maximale prévue</li> </ol> </li> </ol>

SPECT = single photon emission computed tomography, PET = positron emission tomography; Echo = echocardiography; CMR = cardiac magnetic resonance

<sup>1</sup> Shaw L, Berman D, Stone G, Picard M, Friedrich M, Kwong R, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging (dans la presse).

<sup>2</sup>Des critères supplémentaires peuvent être requis pour confirmation d'une coronaropathie obstructive en fonction de l'DFGe et du type de test ischémique. Voir Section 5.5.

<sup>3</sup>Des observations auxiliaires peuvent aussi être incluses dans la détermination par le laboratoire central de la sévérité de l'ischémie par imagerie (voir MO).

Note du critère d'exclusion : Le patient qui selon le jugement du médecin est susceptible d'avoir une sténose de l'artère gauche non protégée significative sera exclu (voir section 4.3.1).

## **21. ANNEXE B Étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA**

---

### **21.1 Historique**

La relation entre l'ischémie, les symptômes et l'athérosclérose chez des patients sans CP obstructive à la géographie reste à être pleinement élucidée. On ignore si une douleur thoracique persistante indique une ischémie en cours, ni dans quelle mesure des sous-groupes de patients présentant une douleur thoracique persistante, une ischémie à l'imagerie et une charge athéroscléreuse plus importante, se recoupent.

L'angor et ischémie ne peuvent pas être corrélés. La fréquence et la durée de l'angor sont similaires chez les patients présentant ou non une ischémie lors d'examens non invasifs.<sup>1</sup> De petits essais de traitement ont été entrepris, montrant une amélioration de l'angor non reflétée dans la mesure objective de l'ischémie, bien que ces études n'ont manifestement pas été conçues pour cette comparaison.<sup>2,3</sup> Le traitement des patients présentant des symptômes et/ou une ischémie sans CP obstructive, est très variable dans la pratique clinique.<sup>4</sup> Les lignes directrices portent sur la prise en charge des symptômes.

### **21.2 Objectifs**

Cet essai auxiliaire étudiera l'association entre des variations dans l'ischémie sur un an et des variations dans l'angor sur un an chez des participants exclus de l'étude principale ISCHEMIA sur la base de l'absence de CP obstructive à la Coro-TDM. Si l'étude observe que l'angor et l'ischémie varient ensemble dans le temps, les symptômes chez ces patients sont probablement dus à l'ischémie et non, par exemple, à une sensibilité modifiée à la douleur. Par ailleurs, l'étude peut trouver que les trajectoires de l'angor et de l'ischémie ne sont pas associées dans ce cas, le traitement peut être mieux ciblé pour soulager l'ischémie que les symptômes chez ces patients. En outre, dans ce cas on conclurait que les symptômes n'étaient pas dus à l'ischémie chez certains ou la totalité des patients et que l'ischémie était soit silencieuse soit représentait une observation fausse positive.

#### **21.2.1 Objectif principal spécifique**

L'objectif principal de l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA vise à étudier l'association entre une variation dans la sévérité de l'angor et une variation dans la sévérité de l'ischémie à l'imagerie du mouvement de la paroi à l'effort pendant un an chez des patients femmes et hommes avec une observation initiale d'ischémie modérée à sévère et sans CP obstructive à la Coro-TDM. La sévérité de l'angor sera caractérisée par le questionnaire SAQ et la sévérité de l'ischémie par le nombre de segments ischémiques à l'imagerie du mouvement de la paroi à l'effort. Les variations dans la sévérité de l'angor et la stabilité de l'observation d'une ischémie modérée à sévère sur un an seront décrites. Les corrélations de la variation de l'angor dans le temps seront identifiées. La sélection d'une ischémie modérée à sévère confirmée par un laboratoire central est supposée réduire la probabilité d'inclure des patients avec des tests faux positifs.

#### **21.2.2 Autres objectifs spécifiques**

- Déterminer l'effet de classes de médicaments sélectionnées par les médecins traitants sur l'angor et la variation de l'ischémie sur un an dans cette cohorte.
- Évaluer la relation entre la variation de l'ischémie et la variation de l'angor chez des sous-groupes sélectionnés (par sexe, âge, présence/sévérité d'une athérosclérose)
- Évaluer la relation entre la sévérité d'une athérosclérose non obstructive et l'ischémie en début d'étude
- Évaluer la relation entre la sévérité d'une athérosclérose non obstructive et l'angor en début d'étude
- Évaluer la relation entre la sévérité de l'ischémie et de l'angor en début d'étude

En outre, l'association de la sévérité de l'ischémie avec des événements cardiovasculaires sur un an (décès, IDM, AVC, hospitalisations CV/visites aux urgences) sera évaluée.

## 21.3 Plan et procédures de l'étude

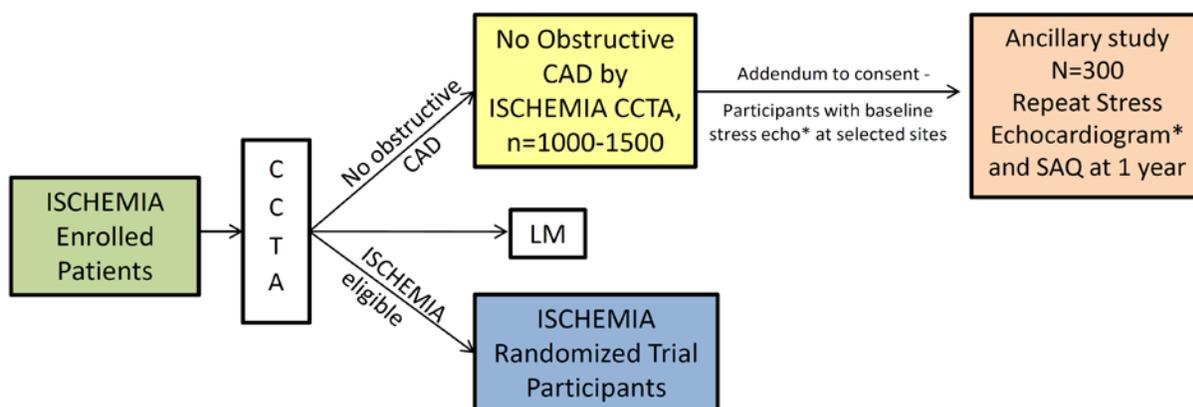
### 21.3.1 Population de l'étude et critères d'admissibilité

Voir dans la section 4.3 du protocole principal ISCHEMIA les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude principale. Les participants à envisager pour cette étude auxiliaire auront déjà satisfait les critères d'entrée de l'étude principale d'ISCHEMIA pour l'ischémie (écho d'effort\*) et pour l'anatomie coronarienne (Coro-TDM) et seront intéressés de participer à l'étude de recherche comme confirmé par le consentement de l'étude principale. Cette approche maximisera le recrutement dans l'étude auxiliaire.

Seuls les participants recrutés après l'échocardiographie d'effort dans l'étude principale ISCHEMIA dans les sites participants, et qui n'ont pas été randomisés en raison d'une absence de CP obstructive à la Coro-TDM seront envisagés pour cette étude auxiliaire (voir [Figure 3](#))\*. Les participants recrutés dans l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA doivent aussi avoir des symptômes ischémiques (douleur thoracique ou autre équivalent ischémique potentiel).

Au total, 300 participants seront recrutés.

**Figure 3. Flux de participants dans l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA**



\* L'étude sera étendue pour inclure une imagerie du mouvement de la paroi par IRM cardiaque d'effort sur la base du recrutement, voir détails dans le MO.

### **21.3.2 Processus du consentement éclairé**

Les patients en échec de sélection anatomique ISCHEMIA en raison d'une CP non obstructive seront approchés pour inclusion dans cette étude auxiliaire. Ces patients recevront un formulaire de consentement éclairé qui décrit en détail l'essai auxiliaire CIAO-ISCHEMIA et ce que signifie la participation à cette étude. Le formulaire de consentement éclairé sera signé par les patients qui acceptent de participer à cette étude auxiliaire.

### **21.3.3 Déroulement de l'étude**

Une imagerie du mouvement de la paroi à l'effort répété sera réalisée à un an. Les symptômes seront évalués au moyen du SAQ à 6 mois et un an. Les participants seront traités pour leur pathologie conformément aux directives des standards des soins et à la pratique locale. Un traitement médical ne sera pas spécifié par cette étude auxiliaire. Les événements seront recueillis et surveillés, notamment les hospitalisations pour angor, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les décès, les IDM, les AVC/AIT.

### **21.3.4 Calendrier des évaluations de l'étude**

Les données collectées pendant la sélection pour l'étude principale ISCHEMIA seront utilisées par l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA. Ces données incluent les antécédents médicaux généraux et cardiaques qui ont été collectés pour établir l'admissibilité à l'étude principale ISCHEMIA. L'étude d'imagerie à l'effort qui a été utilisée pour établir l'admissibilité à l'étude principale ISCHEMIA, et transmise au laboratoire central d'effort, sera aussi utilisée pour l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA.

#### **Visite initiale**

- Les patients qui n'ont pas été randomisés dans l'étude principale ISCHEMIA seront évalués en tant que candidats potentiels pour l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA.
- Les antécédents médicaux généraux et cardiaques seront examinés pour l'admissibilité conformément aux critères d'admissibilité décrits ci-dessus.
- Un consentement éclairé sera obtenu des patients désireux de participer à cette étude auxiliaire.
- Si l'interprétation de labo central d'effort n'a pas encore été faite (lors de l'exclusion de l'étude principale ISCHEMIA) elle sera alors réalisée.
- Le score de la plaque coronarienne non obstructive sera effectué sur la base de l'interprétation de la Coro-TDM fournie par le labo central de Coro-TDM pour l'étude principale ISCHEMIA.
- Examen physique
- Les traitements concomitants seront examinés et enregistrés, y compris l'emploi de bêta-bloquants, d'anticalciques, de nitrates à action prolongée, de ranolazine, d'ivabrandine/autres antiangoreux, de statines, d'autres agents hypolipémiants, d'aspirine, d'autres antiagrégants plaquettaires.

- Évaluation des symptômes y compris classes SAQ et SCC
- Évaluation et confirmation des événements notamment : décès, infarctus du myocarde, angor instable, AVC, hospitalisations cardiovasculaires, cathétérisme cardiaque et revascularisation coronarienne (ACP ou PAC)

### Visite 2 (suivi à 6 mois)

- Les traitements concomitants seront examinés et enregistrés, y compris l'emploi de bêta-bloquants, d'anticalciques, de nitrates à action prolongée, de ranolazine, d'ivabrandine/autres antiangoreux, de statines, d'autres agents hypolipidémiants, d'aspirine, d'autres antiagrégants plaquettaires.
- Évaluation des symptômes y compris classes SAQ et SCC
- Évaluation et confirmation des événements notamment : décès, infarctus du myocarde, angor instable, AVC, hospitalisations cardiovasculaires, cathétérisme cardiaque et revascularisation coronarienne (ACP ou PAC)

### Fin de l'étude (suivi à 1 an)

- Échocardiogramme à l'effort répété (IRM cardiaque si l'étude est étendue pour inclure l'IRM ; voir le MO)
- Transmission et interprétation de l'examen d'imagerie à l'effort répété par le laboratoire central de l'effort
- Antécédents médicaux et cardiaques
- Examen physique
- Les traitements concomitants seront examinés et enregistrés, y compris l'emploi de bêta-bloquants, d'anticalciques, de nitrates à action prolongée, de ranolazine, d'ivabrandine/autres antiangoreux, de statines, d'autres agents hypolipidémiants, d'aspirine, d'autres antiagrégants plaquettaires.
- Évaluation des symptômes y compris classes SAQ et SCC
- Évaluation et confirmation des événements notamment : décès, infarctus du myocarde, angor instable, AVC, hospitalisations cardiovasculaires, cathétérisme cardiaque et revascularisation coronarienne (ACP ou PAC)

**Figure 4 : Calendrier des évaluations de l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA**

	Princ ipal Essai	Étude auxiliaire Visite initiale	6 mois suivi <sup>3</sup>	1 an suivi
Consentement de l'essai principal	X			
Consentement de l'étude auxiliaire	X	X <sup>1</sup>		
Évaluation des critères d'inclusion/exclusion	X	X		
Échocardiogramme d'effort <sup>2</sup>				

Acquisition	X			X
Transmission au labo central	X			X
Interprétation au labo central	X	X		X
<b>Coro-TDM montrant une CP non obstructive (interprétation au labo central)</b>	X			
<b>Score de la plaque coronarienne non obstructive sur la base de l'interprétation au labo central</b>		X		
<b>Antécédents et examen physique</b>		X		X
<b>Traitements concomitants</b>		X	X	X
<b>Évaluation des symptômes (y compris classes SAQ et SCC)</b>		X	X	X
<b>Confirmation des événements</b>		X	X	X

<sup>1</sup>Si non effectué avec le consentement de l'étude principale. <sup>2</sup>Ou IRM cardiaque d'effort, si permise par le Mo. <sup>3</sup>Peut être conduit en personne ou par téléphone selon la préférence du participant.

Voir acquisition du test d'imagerie d'effort à 1 an dans le Mo. Les données seront collectées dans InForm, en utilisant le même numéro de participant attribué lors du recrutement dans l'étude principale.

## 21.4 Aspects statistiques

### 21.4.1 Analyse de l'objectif principal spécifique

#### Analyse primaire

L'objectif principal de cette étude est d'examiner l'association entre la variation dans la sévérité de l'angor mesurée par le SAQ (échelle continue) et la variation dans la sévérité de l'ischémie estimée par imagerie du mouvement de la paroi à l'effort et quantifiée par le nombre de segments ischémiques (nIS ; échelle catégorique ordinale) depuis le début de l'étude jusqu'à un an. Il est proposé en hypothèse que les variations dans l'ischémie et l'angor dans le temps soient associées, puisque par hypothèse l'angor est dû à l'ischémie chez ces patients. Par ailleurs, si l'ischémie se résout alors que les symptômes continuent (y compris les symptômes pouvant être considérés réfractaires au traitement médical), nous concluons que les symptômes ne sont pas dus à l'ischémie. Si les symptômes se résolvent alors que l'ischémie continue, soit la réponse est alors partielle, soit les symptômes n'étaient pas dus à une ischémie. [ENREF 3](#) Tous les participants auront une valeur nIS initiale  $\geq 3$  en raison des critères de sélection. Pour l'analyse principale, l'ischémie à un an sera considérée améliorée (nIS initiale moins nIS à 1 an  $> 1$ ) ou non améliorée (nIS initiale moins nIS à 1 an  $\leq 1$ ) pour tous les participants ayant de données appariées disponibles. Ce seuil de 2 segments avec résolution d'une hypokinésie ou akinésie sévère inductible a été sélectionné pour minimiser les effets potentiels d'une variabilité intra/interobservateur.

#### Analyses secondaires

Les analyses secondaires seront réalisées en utilisant la variation de l'ischémie (nIS à un an moins nIS initiale) comme variable catégorique ordinale. L'association entre la variation dans l'ischémie et la variation dans l'angor sera examinée sur la base d'un modèle d'analyse de variance univoque (ANOVA),<sup>7</sup> un modèle de régression (p. ex. le modèle à rapport de côtes proportionnelles) et/ou une régression logistique pour estimer la probabilité d'une amélioration au moins modérée de l'angor dans les catégories d'améliorations de l'ischémie. Une analyse de sensibilité sera utilisée pour évaluer la validité des résultats de l'étude. Des scénarios du meilleur des cas et du pire des cas seront considérés pour imputer les valeurs manquantes pour les deux nIS et SAQ, se traduisant par une plage d'estimations pour l'association. Étant donné la plage cohérente d'estimations, les résultats de l'étude seront considérés fiables et non affectés par les données manquantes. Le CCC collaborera avec les sites pour minimiser les pertes au suivi. Le taux de mortalité à 1 an est espéré très faible (p. ex., 0-2 participants). Les prédicteurs de décès et de perte au suivi seront analysés.

### **Puissance statistique et taille des échantillons**

Les calculs de taille des échantillons sont fondés sur l'analyse principale, en tenant compte de la probabilité que la sévérité initiale de l'ischémie ne soit pas normalement répartie sur la base des critères de sélection (au moins 3 segments ischémiques) et des premières données de l'essai montrant qu'environ 40 % des patients sont susceptibles d'avoir une ischémie modérée (par opposition à sévère) au test d'imagerie d'effort initial. Les participants seront catégorisés sur la base d'une amélioration ou d'une absence d'amélioration de l'ischémie à 1 an. Prenant en considération un taux d'abandon ou de décès estimé de 10 %, l'emploi du test bilatéral de Mann-Whitney, des groupes égaux et un écart type projeté de la variation du score SAQ de 21, fondé sur la littérature antérieure, la taille de l'échantillon de 300 participants confèrera une puissance de 80 % pour détecter une différence de 7,3 dans le score SAQ entre ceux avec et sans amélioration de l'ischémie à un an, à un niveau de signification de 0,05. Cette taille de différence est inférieure à la taille d'effet précédemment décrite cliniquement significative de 8-10 pour le score de limite physique SAQ et de 10-20 pour le score de fréquence de l'angor. Dans le même cadre, l'étude a une puissance de 90 % pour détecter une différence 8,4 dans le score SAQ entre ceux avec et sans amélioration de l'ischémie à un an avec une taille d'échantillon de 300 et une puissance de 80 % pour détecter une différence de 8,5 avec une taille d'échantillon de 220.

### **Analyse supplémentaire**

Pour établir la stabilité de l'ischémie à un an, nous calculerons la proportion de patients dont l'ischémie s'est résolue (nIS à un an est zéro), s'est améliorée (nIS initiale moins nIS à 1 an est > 1) ou ne s'est pas améliorée (nIS initiale moins nIS à 1 an est ≤ 1). Les résultats seront exprimés en pourcentages et rapportés avec des intervalles de confiance à 95 % binomiaux.

Pour évaluer la sévérité initiale de l'angor et sur un an, des statistiques descriptives initiales et à 1 an seront présentées au moyen de mesures appropriées du centre (moyen ou médian) et de la variabilité (écart type ou plage interquartile) globale et avec stratification par sexe. Les variations de l'angor seront examinées au moyen d'un test-t apparié ou d'un test non paramétrique (test par rang signé de Wilcoxon<sup>10</sup>) selon que les mesures de sévérité de l'angor ont une distribution normale. Les variations de sévérité de l'angor sur échelle catégorique

seront examinées au moyen de test chi-carré et de tests exacts des proportions (comme le test exact binomial ou de Fisher).<sup>11</sup>

## **21.4.2 Analyses d'autres objectifs spécifiques**

### **Effet des classes de médicaments sur l'angor et variation de l'ischémie**

Des résumés statistiques seront utilisés pour présenter la fréquence d'utilisation de médicaments par type de médicaments et/ou par variation dans l'angor et variation dans l'ischémie. Les médicaments seront classés comme antiangoreux (bêta-bloquants, anticalciques, nitrates à action prolongée, ranolazine, ivabradine, autres antiangoreux) ou anti-athérosclérotiques (aspirine ou statine). Pour explorer l'impact d'un médicament, nous examinerons d'abord l'association entre la variation de l'angor et la variation de l'ischémie dans des sous-groupes de patients définis en fonction du rapport ou non d'un médicament du groupe (antiangoreux ou anti-athérosclérotiques) par le patient pendant le suivi. Les médicaments du suivi seront utilisés plutôt que les médicaments initiaux car des recherches précédentes montrent que les médecins arrêtent fréquemment des médicaments après avoir appris l'absence de CP obstructive.<sup>4,12</sup> Par hypothèse l'emploi d'antiangoreux, et non d'anti-athérosclérotiques se traduit par moins d'angor et moins d'ischémie. Nous examinerons ensuite si des groupes de médicaments modifient la relation entre la variation dans l'angor et la variation dans l'ischémie sur la base d'une ANOVA<sup>10</sup>. Dans cette analyse, la variation dans l'angor est une réponse variable. Des analyses supplémentaires seront effectuées pour examiner les effets principaux, additifs et interactifs des médicaments et la variation dans l'ischémie. En étudiant ces effets, notre analyse pourra porter sur le médicament le plus fréquemment utilisé, pour améliorer la puissance. Des ajustements multivariés pour des variables cliniques importantes (p. ex., âge, sexe, caractéristiques du test initial) seront considérés.

### **Relation entre la variation dans l'angor et la variation dans l'ischémie dans les sous-groupes**

Cette association sera examinée dans des sous-groupes de participants catégorisés par sexe, âge, présence ou absence d'athérosclérose à la Coro-TDM réalisée pour l'étude principale et les caractéristiques du test d'effort initial (p. ex., utilisation d'exercice ou de dobutamine pendant l'épreuve d'effort). Cela pourra fournir un aperçu des raisons d'une association entre la variation de l'angor et la variation de l'ischémie si elle est présente, ou pourra identifier un sous-groupe chez qui les deux sont associées si l'analyse principale n'identifie pas une association significative entre ces variables de variations.

### **Relation initiale entre la sévérité de l'athérosclérose non obstructive et la sévérité de l'ischémie**

La sévérité de l'athérosclérose non obstructive dans chaque vaisseau est définie sur une échelle catégorique par trois niveaux sur la base de l'interprétation du laboratoire central de Coro-TDM conformément aux lignes directrices (c.-à-d., 0 sténose, sténose de 1-24 %, sténose de 25-49 %). À partir de ces informations, un score composite représentant la sévérité de l'athérosclérose non obstructive dans le tronc coronaire sera calculé selon les méthodes de Lin et al.<sup>13</sup> : à chacun des 16 segments coronaire est attribué un score de 0 pour aucune athérosclérose ou 1 pour 1-49 % de sténose dans le segment. La somme des scores des segments sera le score d'athérosclérose global, qui varie de 0 à 16. Bien que la sensibilité de la

Coro-TDM pour une plaque « significative » vs. pas de plaque significative soit plus faible dans les segments distaux, la capacité de la Coro-TDM à distinguer l'absence de plaque de la présence de plaque non obstructive est excellente, ~97 %.<sup>14</sup>

Une analyse descriptive sera utilisée pour présenter l'emplacement de l'ischémie et la sévérité initiale de l'athérosclérose non obstructive. Pour cette analyse descriptive, la sévérité de l'athérosclérose sera présentée par vaisseau (en utilisant les catégories ci-dessus) et basée sur le score global de l'athérosclérose. La relation entre la sévérité de l'athérosclérose et la sévérité de l'ischémie sera examinée en utilisant des tests de proportions, comme des tests du chi-carré et des tests exacts.<sup>11</sup> En outre, la relation entre le score global d'athérosclérose et la sévérité de l'ischémie sera examinée au moyen d'une ANOVA et d'un modèle logistique multinomial, d'un modèle à rapport de côtes proportionnelles ou d'un modèle logit cumulé. Par ailleurs, un modèle logistique multinomial pourra élucider un effet du score global d'athérosclérose sur la sévérité de l'ischémie. De même, des tests de proportions seront utilisés pour examiner si les segments ischémiques de l'étude d'imagerie d'effort correspondent à l'artère ayant la pire sténose (p. ex., tester si la proportion des correspondances est significativement différente de zéro).

Pour cette analyse, nous ne tenterons pas de faire correspondre l'emplacement de l'ischémie avec celui de l'athérosclérose non obstructive. Bien que cette analyse pourrait être intéressante, elle est très compliquée. Dans le cas simple d'ischémie de la paroi antérieure et d'athérosclérose dans l'IVA seule, il serait clair que l'emplacement de l'athérosclérose et l'ischémie correspondent. Toutefois, l'ischémie peut être identifiée dans des territoires coronariens multiples et l'athérosclérose est fréquemment présente dans de multiples vaisseaux. Nous avons considéré l'emplacement de la correspondance sur la base de la sténose non obstructive la plus sévère, mais il est probable que de multiples vaisseaux soient catégorisés comme ayant une sténose à 24-49 % chez certains patients chez qui un seul territoire coronarien est ischémique, et dans ce cas il serait douteux que l'emplacement de l'ischémie corresponde au vaisseau présentant le plus grand degré d'athérosclérose. Sur la base de ces permutations et d'autres, nous avons choisi de ne pas examiner cette association dans cette proposition.

### **Relation initiale entre la sévérité de l'athérosclérose non obstructive et la sévérité de l'angor**

La relation entre la sévérité de l'athérosclérose non obstructive sur une échelle continue (score global) et la sévérité de l'angor à la visite initiale (score SAQ) sera explorée au moyen de modèles de régression linéaire. Des alternatives non paramétriques et des transformations appropriées seront prises en considération. Ensuite, un modèle de régression linéaire multivariée sera utilisé pour examiner la relation entre l'emplacement et la sévérité de l'athérosclérose non obstructive et la sévérité de l'angor (variable de réponse). Des ajustements multivariés pour d'importantes variables cliniques seront aussi pris en considération.

### **Relation initiale entre la sévérité de l'ischémie et la sévérité de l'angor**

Cette analyse suivra les programmes décrits ci-dessus.

### **21.4.3 Analyse des événements**

Nous explorerons l'association de la sévérité de l'angor, de l'ischémie et de l'athérosclérose avec des événements cardiovasculaires sur 1 an. Cette analyse sera fondée sur un résultat composite : décès, IDM, AVC, hospitalisations CV/visites aux urgences. Le taux des événements composites projeté est prévu à 10 % sur un an. Les événements seront confirmés par les sites selon les définitions spécifiées dans le mode opératoire. On s'attend à ce que les hospitalisations CV et les visites aux urgences soient les événements les plus courants. Quelle que soit la confirmation indépendante, si des patients se présentent dans les hôpitaux avec une douleur thoracique/des symptômes ischémiques, c'est un résultat important pour le système de soins. Résumé des prédicteurs de mortalité : Selon le nombre d'événements, nous envisagerons d'examiner l'association avec d'autres composantes de ce résultat composite (p. ex., décès). Une analyse descriptive sera utilisée pour présenter la sévérité initiale de l'angor, de l'ischémie et de l'athérosclérose dans des sous-groupes définis sur la base de l'occurrence des événements cardiovasculaires sur un an. Des tests appropriés des moyennes (test-t sur deux échantillons indépendants ou test de Wilcoxon) et des proportions (chi-carré ou exact de Fischer) seront utilisés pour examiner les différences. Des modèles de régression logistique univariée seront utilisés pour étudier les effets principaux de la sévérité de l'angor, de l'ischémie et de l'athérosclérose sur l'occurrence de l'événement cardiovasculaire composite. Des effets additifs et interactifs de ces facteurs seront étudiés sur la base d'un modèle de régression logistique multivariée. Certaines covariables, telle la douleur thoracique, seront incluses dans le modèle en tant que covariables temporelles. Des ajustements pour d'importantes variables cliniques seront aussi pris en considération.

## **Puissance pour l'analyse des événements**

Considérant deux groupes de patients (basés sur la sévérité de l'ischémie) et estimant que le taux d'événements dans un groupe est de 10 % avec 150 participants dans chaque groupe, le test exact bilatéral de Fisher sur deux échantillons aura une puissance de 62 % pour détecter une augmentation absolue dans le taux d'événements composites de 10 % chez des patients ayant une ischémie plus sévère, à un niveau de signification de 0,05. [ENREF 67](#)<sup>15</sup> En raison de leur faible puissance, ces analyses sont considérées exploratoires et génératrices d'hypothèses. La précision pour le taux des événements est estimée comme suit : l'IC à 95 % projeté pour un taux d'événements projeté de 10 % avec 300 patients serait de 0,068, 0,140.

### **21.4.4 Analyse descriptive**

Les caractéristiques des participants à l'étude seront résumées pour l'ensemble et dans d'importants sous-groupes (p. ex., par sexe). Les différences entre les sous-groupes seront évaluées au moyen de tests-t-test-f pour les variables continues (p. ex., âge) et des tests chi-carré pour des variables catégoriques.<sup>11</sup> La fréquence des données manquantes sera résumée pour la visite initiale et les données de suivi. Les données manquantes seront étudiées en inférant une relation entre les caractéristiques initiales et un indicateur 0-1 qui définit si une mesure est observée. L'analyse pourra aider à identifier les facteurs susceptibles de provoquer une absence de mesures. Ces analyses seront basées sur un modèle de régression logistique. Les caractéristiques initiales seront résumées en pourcentages pour les variables catégoriques et les mesures appropriées du centre (moyenne ou médiane) et la variabilité (écart type, 25e et 75e percentiles (plage interquartile)) pour les variables continues. Dans toutes les analyses proposées, les hypothèses seront vérifiées et des approches non paramétriques seront utilisées si les hypothèses sont transgressées. Des comparaisons multiples seront abordées

en spécifiant préalablement un critère d'évaluation principal unique pour chaque objectif, et d'autres comparaisons recevront un statut secondaire.

## **21.5 Plan de surveillance des données et de la sécurité**

### **21.5.1 Comité de contrôle des données et de la sécurité**

Un comité de surveillance de la sécurité et des données (CSS) sera désigné par le NHLBI pour superviser la sécurité des participants et examiner le déroulement de l'étude. Tout événement sérieux, lié à l'étude et inattendu sera promptement signalé au NIH et au CSS.

### **21.5.2 Risques et bénéfices**

#### **Risques**

Tous les examens et toutes les analyses de cette étude auxiliaire sont couramment réalisés en pratique clinique et ont un profil de sécurité bien défini. En outre, tous les examens réalisés dans cette étude sont couramment réalisés pour la population de patient recrutée dans l'étude.

Le principal risque potentiel de cette étude est un risque d'imagerie d'effort. Chaque participant aura déjà subi en toute sécurité un examen du mouvement de la paroi à l'effort lors de la visite initiale avant l'inclusion dans l'étude principale. Les investigateurs locaux évalueront la tolérance des participants à subir une imagerie d'effort avant de programmer l'examen. Un risque très rare, mais majeur est l'infarctus du myocarde et le décès qui intervient dans moins de 1 cas pour 10 000 examens. Les autres effets secondaires pendant l'examen sont la douleur thoracique, les battements cardiaques irréguliers, l'étourdissement et les nausées.

Conformément à la routine clinique, un médecin et/ou une infirmière cardiaque superviseront l'épreuve d'effort au site, y compris la surveillance de l'hémodynamique et des symptômes pendant l'examen.

#### **Mesures de réduction du risque :**

Les examens de l'étude visent à prendre en charge et minimiser les risques par une sélection attentive des patients qui participent à l'étude. Les participants seront étroitement surveillés pendant l'étude pour vérifier leur état de santé. En outre, un CSS indépendant surveillera la sécurité des participants pendant l'étude (voir [section 13.1](#) du protocole principal ISCHEMIA). Il n'y a pas d'exposition à un rayonnement dans ce protocole.

#### **Avantages**

Les résultats de l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA doivent fournir des données concrètes étayant la prise en charge de patients qui ont des symptômes et/ou une ischémie sans CP obstructive.

L'examen d'imagerie d'effort à un an sera mis à la disposition des soins cliniques et pourra s'avérer utile pour la stratification du risque dans de futurs événements.<sup>16</sup>

## **Surveillance des effets indésirables**

Les effets indésirables sérieux (EIS) liés à l'étude seront recueillis sur un CIOe qui fera partie de la base de données générale InForm™ de l'étude et seront finalement examinés par le CSS. Le CSS fera des rapports sur tous les effets indésirables sérieux et inattendus ou autres problèmes non prévus qui impliquent un risque pour les participants de l'étude ou d'autres sur tout site, et si ceux-ci semblent être liés aux interventions de l'étude ou aux protocoles d'évaluation de la recherche.

## **21.6 Gestion des données et gestion des dossiers**

### **21.6.1 Collecte, gestion et sécurité des données**

Les mêmes principes de gestion des données s'appliquent à l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA comme décrits dans le protocole principal ISCHEMIA (voir détails complets dans la [section 12](#) du protocole principal ISCHEMIA). Le même système SED sur le web que dans l'étude principale ISCHEMIA sera utilisé pour cette étude auxiliaire.

Également, le même numéro d'identification unique du patient attribué par le système interactif à réponse vocale (voir [section 5.3](#) du protocole principal ISCHEMIA) lors du recrutement dans l'étude principale ISCHEMIA sera utilisé pour la base de données de l'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA pour réduire la possibilité d'erreurs et faciliter l'utilisation de données de la base de données de l'étude principale ISCHEMIA pour réduire la charge de travail.

Le CIOe CIAO-ISCHEMIA enregistrera les antécédents, les symptômes, examen physique, études d'imagerie d'effort, paramètres vitaux pertinents et résultats biologiques cliniques. Les instructions relatives à la collecte de ces données refléteront celles de l'étude principale ISCHEMIA ; toutes les données à collecter sont aussi recueillies dans l'étude principale ISCHEMIA.

Les études d'imagerie seront téléchargées en amont par le site utilisant un serveur internet sécurisé disponible dans le commerce avec un logiciel qui anonymise l'en-tête DICOM de l'étude et attribue identifiant unique de l'étude. Les images seront distribuées depuis ce serveur au laboratoire central d'imagerie d'effort pour interprétation, comme dans l'étude principale ISCHEMIA.

Les visites de suivi seront effectuées en tête à tête ou par téléphone pour établir le statut des symptômes, décider d'éventuelles nouvelles hospitalisations ou des visites aux Urgences. Des tentatives de collecte de données de suivi seront effectuées auprès de tous les participants à l'exception de ceux qui auront spécifiquement retiré leur consentement à délivrer de tels renseignements.

Des dossiers d'hospitalisation seront obtenus et extraits par le personnel des sites pour le renseignement ultérieur de formulaires de rapport d'hospitalisation (CIOe).

## 21.7 Considérations éthiques

L'étude auxiliaire CIAO-ISCHEMIA appliquera les mêmes conditions éthiques et réglementaires que l'étude principale ISCHEMIA (voir la [section 14](#) du protocole principal ISCHEMIA).

## 21.8 Références bibliographiques

1. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women. *European Heart Journal*. August 1, 2003 2003;24(16):1506-1514.
2. Merz CNB, Olson MB, McClure C, et al. A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease: Results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal*. 2010;159(6):987.e981-987.e987.
3. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, et al. Ranolazine Improves Angina in Women With Evidence of Myocardial Ischemia But No Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):514-522.
4. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *European Heart Journal*. February 10, 2011 2011.
5. Members C, Braunwald E, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. September 5, 2000 2000;102(10):1193-1209.
6. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *European Heart Journal*. June 1, 2006 2006;27(11):1341-1381.
7. Freedman DA. *Statistical Models: Theory and Practice*. 1st ed: Cambridge University Press; 2005.
8. Weintraub W, Spertus J, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(7):677-687.
9. Spertus J, Winder J, Dewhurst T, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. . 1995;25(2):333-341.
10. Higgins JJ. *Introduction to Modern Nonparametric statistics*. Cengage Learning 2003.
11. Agresti A. *An introduction to categorical data analysis*. 2nd ed: Wiley-Interscience; 2007.

12. Bairey Merz CN. 2012.
13. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, et al. Mortality Risk in Symptomatic Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Prospective 2-Center Study of 2,583 Patients Undergoing 64-Detector Row Coronary Computed Tomographic Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(5):510-519.
14. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of Obstructive and Nonobstructive Coronary Lesions by 64-Slice Computed Tomography: A Comparative Study With Quantitative Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):147-154.
15. Hintze J. PASS. 11 ed: NCSS.
16. Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, Venneri L, Picano E. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *European Heart Journal*. October 2005 2005;26(20):2136-2141.