

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile de France) Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Aspirine, Plavix, Efient	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Aspirine, Clopidogrel, Prasugrel	
4	Titre complet de la recherche : Etude randomisée 1) évaluant l'intérêt de l'utilisation d'un test de la réponse biologique à l'aspirine et au clopidogrel en vue de l'adaptation d'un traitement antiplaquettaire ajusté par monitoring (Bras Monitoré) à un traitement standard à dose fixe (Bras Conventionnel) pour stenting coronaire avec DES, 2) démontrant la supériorité de la stratégie de maintien (Bras Poursuite) d'un traitement antiplaquettaire double versus stratégie d'arrêt (Bras Arrêt) un an après stenting	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr Gilles MONTALESCOT	
6	Lieux de recherche et centres ² :38	
7	<p>Publications³ :</p> <p>Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G; ARCTIC Investigators Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. – New England Journal of Medicine – 2012 – PMID 23121439</p> <p>Montalescot G, Rangé G, Silvain J, Bonnet JL, Boueri Z, Barthélémy O, Cayla G, Belle L, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Collet JP; ARCTIC Investigators. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: A landmark analysis of the ARCTIC study. Circulation – 2014 – PMID 24718568</p> <p>Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G2, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G; ARCTIC investigators – Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC- Interruption): a randomised trial. – Lancet – 2014 - PMID25037988</p>	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 26/01/2009	IV
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 26/01/2013	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectifs principaux:</p> <p>1) Démontrer, chez les patients allant bénéficier d'une angioplastie avec au moins un stent actif (≥ 1), la supériorité d'une stratégie de recherche systématique de la réponse biologique à l'aspirine et au clopidogrel par le test VerifyNow® associée à une stratégie d'adaptation du traitement (Bras Monitoré) chez les hyporépondeurs par rapport à une stratégie conventionnelle (Bras Conventionnel) basée sur les bonnes pratiques médi-cales comprenant une bithérapie antiagrégante plaquettaire conforme aux doses de l'AMM et/ou aux pratiques locales.</p> <p>2) démontrer la supériorité de la stratégie de maintien du double traitement AAP au-delà de 1 an (Bras Pour-suite) par rapport à la stratégie d'arrêt du clopidogrel/prasugrel (Bras Arrêt).</p> <p>Objectifs secondaires:</p> <p>1- Incidence des événements cardiovasculaires individuels en fonction des stratégies utilisées : surveillance et d'ajustement de la bithérapie vs. doses fixes et arrêt de la bithérapie au-delà de 1 an vs. poursuite.</p>	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

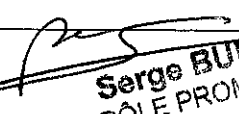
	<p>2- Evaluer l'observance et les modalités d'arrêt de la bithérapie antiagrégante plaquettaire.</p> <p>3- Evaluer l'impact de la surveillance biologique et de l'ajustement sur le taux de dépistage de réponse suboptimale (résistance) et sur les doses d'antiagrégants oraux et le taux d'utilisation des inhibiteurs de la GP 2b3a.</p> <p>4- Evaluer le bénéfice clinique net et l'impact médico-économique des deux stratégies étudiées.</p>
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Etude multicentrique, prospective, ouverte avec bras parallèles et double randomisation
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 2500
12.2	- nombre de personnes analysées : 2440 dans ARCTIC-MONITORING, 1259 dans ARCTIC-INTERRUPTION
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Patients devant recevoir au moins un stent actif quel que soit le contexte.</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient (≥ 18 ans) devant bénéficier d'une angioplastie coronaire élective avec au moins un stent actif à implanter au vu de la coronarographie - Patient non traité par un inhibiteur de la GP IIb/IIIa au moment de la randomisation - Patient ayant signé un consentement libre, exprès et éclairé. <p>Critères de non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indication à une anticoagulation orale par AVK - Contre-indication à l'aspirine et/ou au clopidogrel ou aux inhibiteurs de la GPIIb/IIIa ou à l'augmentation des doses d'aspirine ou de clopidogrel - Saignement en cours ou récent et/ou intervention chirurgicale majeure récente (< 3 semaines) - Insuffisance hépatique sévère - Thrombopénie $< 80\ 000/\mu\text{l}$ - Traitement par inhibiteur de la GPIIb/IIIa avant la randomisation d'au moins 8 jours. - SCA avec sus-décalage du segment ST adressé pour angioplastie primaire. - Toute intervention chirurgicale programmée dans l'année - Risque élevé de défaut d'observance à la bithérapie antiagrégante plaquettaire - Patient ne bénéficiant pas d'un régime de sécurité social ou ayant droit - Personne relevant d'une ou de plusieurs catégories mentionnées aux articles L.1121-5 à L.1121-8 (femme enceinte ou parturiente, personne privée de liberté, personne hospitalisée sans consentement).
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Aspirine, Plavix, Efient – traçabilité alternative
15	Durée du traitement ⁶ : 30 mois maximum
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Aspirine, Plavix, Efient – traçabilité alternative
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	<p>- d'efficacité : Le critère primaire est un critère composite utilisé pour les 2 hypothèses de l'étude reflétant les conséquences à la fois de l'adaptation posologique de la stratégie " Bras Monitoré " par rapport à la stratégie " Bras Conventionnel " mais également de l'effet de l'arrêt de l'un des deux traitements au bout de 1 an de suivi.</p> <p>Ce critère composite associe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès toute cause - Infarctus du myocarde - Toute revascularisation coronaire urgente - Thrombose de stent revascularisée ou non - Accident ischémique cérébral (constitué ou transitoire)
17.2	- de sécurité :
17.3	- autre(s) :
18	Analyses statistiques : Tests statistiques du critère principal : critère composite - la survenue de tout événement correspondant au critère composite sera comparée par analyse de survie en utilisant un modèle de Cox stratifié par centre. Le temps initial pour chaque phase sera celui de la randomisation de la phase.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>EFFICACY END POINTS</p> <p><u>Arctic</u> A 1 an de suivi, le critère primaire est survenu chez 34,6% des patients dans le Bras Monitoré et 31,1% du bras Conventionnel (P = 0,10). Les résultats étaient toujours semblables pour tous les critères secondaires. Des résultats similaires ont également été obtenus dans tous les sous-groupes pour les critères primaire et secondaire. Le critère primaire a été principalement entraîné par la survenue d'un infarctus du myocarde. Cependant, l'analyse de sensibilité prédéfinie avec un infarctus du myocarde périprocédural défini comme un niveau de troponine de 5 ou 10 fois la limite supérieure de la plage normale a confirmé les principaux résultats.</p> <p><u>Arctic Arrêt</u> Parmi les 2440 patients initialement inclus dans ARCTIC, 1259 ont été inclus dans l'étude ARCTIC Interruption, dont 624 ont été randomisés dans le Bras Arrêt et 635 dans le Bras Poursuite. Au cours de la période de 17 mois (IQR 15-18), 16 (1%) patients sont décédés, 18 (1%) ont eu un infarctus aigu du myocarde, 17 (1%) ont eu une revascularisation urgente, trois (1%) ont eu une thrombose de stent certaine ou probable, et dix (1%) ont eu un accident vasculaire cérébral. À la fin du suivi, nous n'avons pas vu de différences entre les groupes pour le critère d'évaluation principal (HR 1,17). Cette constatation est conforme pour tous les critères d'évaluation secondaires (HR 1,30). Nous n'avons également vu aucune différence entre les groupes à travers tous les sous-groupes pour les critères primaires et secondaires principaux. La haute réactivité plaquettaire à l'ADP au cours du traitement par thiénopyridine avant la randomisation a été associée à un taux de mortalité plus élevé à la fin du suivi que chez les patients sans forte réactivité plaquettaire (six [3%] des 181 patients contre un (1%) des 181 patients).</p>
19.2	<p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p><u>Arctic</u> Comme déterminé selon les définitions STEEPLE utilisées dans ce projet, les événements hémorragiques sont survenus chez moins de 5,0% des patients. Le taux d'événements hémorragiques majeurs ne différait pas significativement entre les deux groupes (hazard ratio avec monitoring, 0,70; 95% intervalle de confiance [IC], 0,43 à 1,14). Les résultats étaient similaires pour les événements hémorragiques mineurs.</p> <p><u>Arctic A Arrêt</u> Au total, il y a eu 15 événements hémorragiques selon les définitions STEEPLE, dont huit majeurs et sept mineurs. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes dans les saignements majeurs. L'analyse des deux types d'hémorragies combinées (majeures et mineures) a montré que les saignements ont été moins fréquents dans le Bras Arrêt. Aucun patient n'a eu un saignement majeur selon la classification TIMI ou une hémorragie fatale. Nous n'avons vu aucune interaction entre la réactivité plaquettaire à l'ADP mesurée avant la randomisation et groupe de traitement en termes de sécurité.</p> <p>- Conclusion :</p>
19.3	<p><u>Arctic</u> Cette étude n'a montré aucune amélioration significative des résultats cliniques avec la surveillance de fonction plaquettaire et ajustement du traitement pour le stenting coronaire, par rapport à la thérapie antiplaquettaire standard sans surveillance.</p> <p><u>Arctic Arrêt</u> Notre étude ne suggère aucun avantage apparent, mais plutôt un préjudice avec l'extension du double traitement anti plaquettaire au-delà de 1 an après l'angioplastie avec stent actif quand aucun événement n'a eu lieu dans la première année après l'angioplastie. Aucune conclusion ne peut être tirée pour les patients à risque élevé qui n'ont pas pu être randomisés. La cohérence entre les résultats de tous les essais d'interruption suggère la nécessité d'une réévaluation des guidelines pour le double traitement anti plaquettaire après stenting coronaire vers une durée de traitement plus courte</p>
20	Date du rapport : 11/04/2016
21	Numéro EudraCT : 2008-003325-17
22	Date de transmission du rapport : Signature : 18 AVR. 2016 Nom / qualité : <div style="text-align: right;">  Serge BUREAU RÔLE PROMOTION DRCD-APHP </div>