

PIONEER AF-PCI

Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

II Contexte

Le traitement de référence des patients porteurs d'une fibrillation atriale, traités par angioplastie coronaire avec implantation d'un stent, repose sur l'association d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) et d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire (DAPT), afin de diminuer le risque de thrombose coronaire et d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais ce au prix d'un taux élevé de complications hémorragiques.

II Objectif

Évaluation de 3 stratégies thérapeutiques :

- Rivaroxaban + un inhibiteur de P2Y12,
- Rivaroxaban + DAPT
- AVK +DAPT, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Rivaroxaban dans cette indication.

II Matériels et méthodes

L'étude Pioneer (étude internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, incluant des 2124 sujets porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire et ayant subi une angioplastie coronaire avec pose de stent) comparait chez ces patients trois stratégies débutées dans les 72 heures après implantation du stent :

- **Rivaroxaban 15mg/j + monothérapie par clopidogrel 75mg/j** pendant 12 mois,
- **Rivaroxaban 2,5mg X 2/J + bithérapie par aspirine 75mg/j et clopidogrel 75mg/j** pendant 1, 6 ou 12 mois suivi d'un relais par Rivaroxaban 15mg/j + aspirine si durée < 12 mois,
- **Warfarine (INR cible entre 2 et 3) + bithérapie par aspirine 75mg/j et clopidogrel 75mg/j** pendant 1, 6 ou 12 mois suivi d'un relais par Warfarine + aspirine si durée < 12 mois.

II Population

La population de l'étude était représentative de la population de patients concernée par cette pathologie, avec absence de différence significative entre les trois groupes concernant leurs caractéristiques initiales. (*Tableau 1*)

Les principaux critères d'exclusion comprenaient un saignement cliniquement significatif au cours des 12 derniers mois, une clairance de la créatinine < 30 mL/min, anémie de cause inconnue avec une hémoglobine <10 g / dL, des saignements gastro-intestinaux importants au cours des 12 derniers mois ou une affection connue pour augmenter le risque de saignement, un accident vasculaire cérébral, ainsi qu'une resténose intra-stent ou une thrombose de stent.

TABLEAU 1. Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Groupe 1 (n=709)	Groupe 2 (n=709)	Groupe 3 (=706)
Âge (années)	70.4 +/- 9.1	70.0 +/- 9.1	69.9 +/- 8.7
Âge >65 ans, n (%)	523 (73,8)	516 (72,8)	526 (74,5)
Âge > 75 ans, n (%)	254 (35.8)	245 (34.6)	230 (32.6)
Sexe féminin, n (%)	181 (25.5)	174 (24.5)	188 (26.6)
Tabagisme actif, n (%)	37 (5.2)	56 (7.9)	48 (6.8)
Clairance de la créatinine (ml/min)	78.3 +/- 31.3	77.5 +/- 31.8	80.7 +/- 30.0
Clairance entre 30 et 60 ml/min, n/total (%)	194/674 (28.8)	196/680 (28.8)	175/668 (26.2)

Clairance entre < 30 ml/min, n/total (%)	8/674 (1.2)	7/660 (1.1)	2/668 (0.3)
Inhibiteur de P2Y12 à l'admission, n (%)			
Clopidogrel	660 (93.1)	664 (93.7)	680 (96.3)
Prasugrel	12 (1.7)	11 (1.6)	5 (0.7)
Ticagrelor	37 (5.2)	34 (4.8)	21 (3.0)
Événement initial, n (%)			
SCA ST-	130/701 (18.5)	129/703 (18.3)	123/691 (17.8)
SCA ST+	86/701 (12.3)	97/703 (13.8)	74/691 (10.7)
Angor instable	145/701 (20.7)	148/703 (21.1)	164/691 (23.7)
Type de stent, n (%)			
Stent nu	231/709 (32.6)	220/705 (31.2)	224/704 (31.8)
Stent actif	464/709 (65.8)	471/705 (66.8)	468/704 (66.5)
Stent nu + stent actif	14/709 (2.0)	14/705 (2.0)	12/704 (1.7)
Type de fibrillation atriale, n (%)			
Paroxystique	300/708 (42.4)	325/709 (45.8)	313/705 (44.4)
Persistante	146/708 (20.6)	146/709 (20.6)	149/705 (21.1)
Permanente	262/708 (37.0)	238/709 (33.6)	243/705 (34.5)
Score CHADS2-Vasc, n (%)			
0	11 (1.6)	10 (1.4)	7 (1.0)
1	66 (9.3)	65 (9.2)	44 (6.2)
2	112 (15.8)	93 (13.1)	96 (13.6)
3	125 (17.6)	122 (17.2)	148 (21.0)
4	138 (19.5)	153 (21.6)	174 (24.6)
5	140 (19.7)	163 (23.0)	125 (17.7)
6	93 (13.1)	85 (12.0)	91 (12.9)
7	24 (3.4)	18 (2.5)	21 (3.0)

- **Critère principal de jugement :**

Saignement significatif cliniquement : critère composite incluant les saignements mineurs et majeurs selon les critères TIMI et les saignements nécessitant des soins médicaux.

- **Critères secondaires :**

Incidence de chaque composante du critère primaire, ainsi que les points d'efficacité suivants : l'apparition d'un événement cardiovasculaire majeur (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), chaque composante des événements cardiovasculaires majeurs et la thrombose de stent.

saignement sous antivitamine K et double traitement anti-agrégant ont permis d'estimer le risque sous ce traitement de référence à 16 % environ.

A partir de ces estimations, une population de 750 patients par bras de l'étude donne une puissance de 80 % pour détecter une différence d'incidence des événements hémorragiques > 5 %.

Les analyses sont effectuées sur les populations en intention de traiter. Les taux d'événements cumulatifs ont été estimés à 360 jours en utilisant la méthode de Kaplan-Meier, avec comparaison entre les groupes par la méthode du log rank.

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées simultanément, sans ajustement du taux d'erreur de type I de 0,05.

|| Analyse statistique et hypothèses

L'étude est conçue comme une étude exploratoire destinée à apprécier les niveaux de risque hémorragique sous différents régimes d'anticoagulants. Les hypothèses sur le risque hémorragique sous rivaroxaban ont été générées à partir des données des études ROCKETT AF et ATLAS ACS TIMI 51 ; différentes études rapportant le risque de

|| Résultats

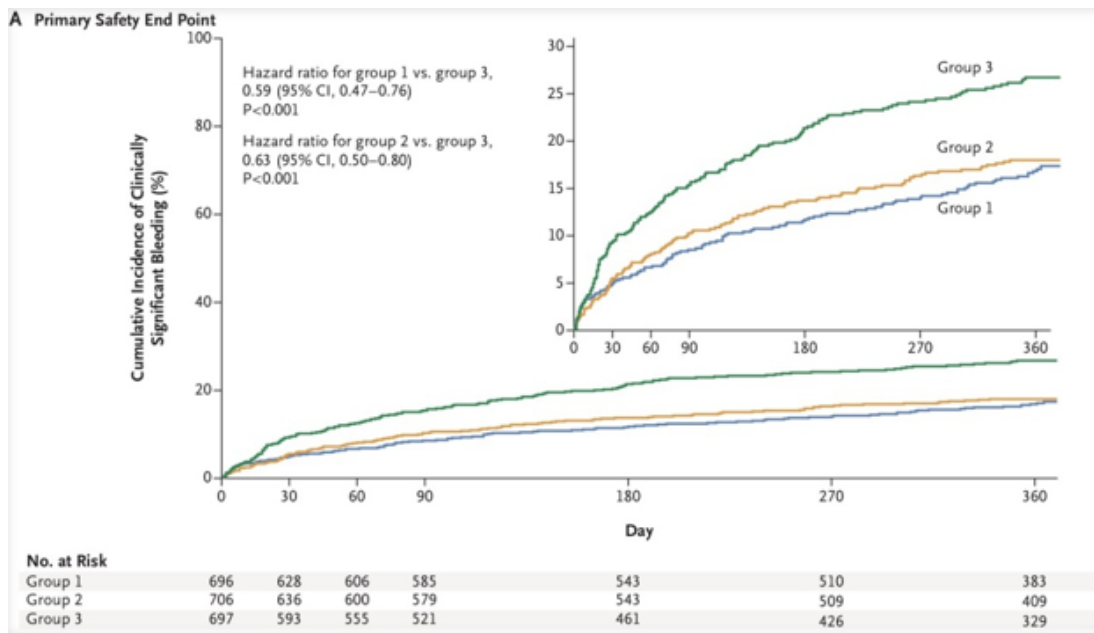
Les 2124 patients ont été inclus entre le 10 mai 2013 et le 30 juillet 2015.

En comparaison au traitement basé sur la Warfarine, les 2 stratégies avec Rivaroxaban ont entraîné une réduction significative de l'ordre de 40% à 12 mois du critère

majeur qui portait sur les complications hémorragiques : par rapport au groupe recevant le traitement standard par AVK + DAPT, où 26,7 % ont eu une complication hémorragique, le taux était de 16,8 % dans le groupe 1,

hazard ratio : 0,59, intervalle de confiance à 95% [IC], 0,47 à 0,76, P <0,001 et de 18,0 % dans le groupe 3, hazard ratio : 0,63, IC à 95%, 0,50 à 0,80, P <0,001). (cf Figure A)

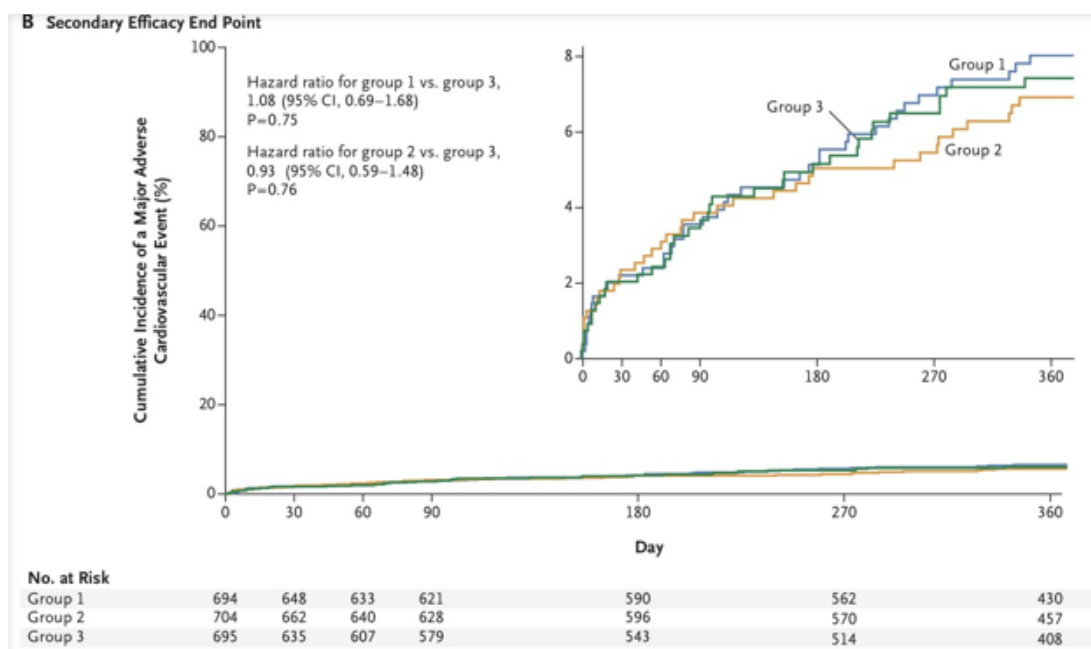
FIGURE A. Critère principal de jugement : sécurité



Le critère secondaire qui associait événements hémorragiques et MACE était comparable entre les 3 groupes. Les taux de mortalité par cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral étaient

similaires dans les trois groupes (estimations de Kaplan-Meier, 6,5% dans le groupe 1, 5,6% dans le groupe 2 et 6,0% dans le groupe 3; p non significatif). (cf Figure B)

FIGURE B. Critère secondaire de jugement : efficacité



II Limites de l'étude

L'analyse des critères secondaires a montré que l'efficacité de chacune des deux doses de Rivaroxaban semblait similaire à celle du traitement standard.

Cependant, le nombre d'évènements est faible et l'étude non dessinée pour montrer une supériorité ou une non-infériorité. En effet, il a été estimé qu'il aurait fallu inclure 13 598 participants par groupe (au total 40 794 participants dans trois groupes) pour montrer une supériorité.

Ensuite, la posologie de Rivaroxaban utilisée dans le groupe 2 est celle indiquée en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients avec un syndrome coronarien aigu et non celle utilisée pour prévenir les complications emboliques de la fibrillation atriale.

De même, les posologies utilisées dans le groupe 1 sont infra-thérapeutiques par rapport à celles utilisées dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Enfin, la survenue d'AVC était significativement plus élevée dans le groupe 2 par rapport au groupe 3 lorsque la durée de DAPT était de 6 mois, ce qui relance le débat de l'efficacité du Rivaroxaban à cette posologie. Cependant, il s'agit d'analyses en sous-groupes avec une faible puissance statistique, ne nous permettant pas d'interpréter ces résultats.

II Conclusion

Parmi les patients atteints de fibrillation atriale subissant une angioplastie coronaire avec pose de stent, l'administration de Rivaroxaban 15 mg par jour et d'un inhibiteur de P2Y12 en monothérapie pendant 12 mois ou 2,5 mg de Rivaroxaban deux fois par jour avec une bithérapie antiagrégante plaquettaire pendant 1, 6 ou 12 mois était associée à un taux inférieur de saignement cliniquement significatif par rapport au traitement de référence (AVK + DAPT).

Les trois groupes étaient par ailleurs similaires en terme d'efficacité, bien que les intervalles de confiance observés soient larges et limitent toute conclusion concernant l'efficacité.

RÉACTION

Denis Angoulvant – CHRU de Tours.

Pioneer explore la trithérapie anti thrombotique chez le coronarien stenté en FA

L'étude Pioneer, présentée à l'AHA 2016, avait pour objectif principal de comparer le risque d'évènements hémorragiques sous différentes combinaisons de traitements anticoagulants et anti-agrégants après implantation de stent coronaire chez des patients porteurs d'une fibrillation atriale.

Cette situation fréquente expose les patients aux risques de thrombose de stent efficacement prévenu par la bithérapie anti-agrégante, d'accident cardio embolique efficacement prévenus par le traitement anticoagulant et d'hémorragie augmenté par cette trithérapie anti thrombotique.

Les recommandations de la société européenne de cardiologie proposent de moduler la nature (bi ou trithérapie) et la durée de ces associations en fonction des risques cardio-embolique (CHA2DS²-VASc) et hémorragique (HAS-BLED). Il n'y avait à ce jour aucune étude ayant comparé AVK et anticoagulants oraux directs dans cette situation.

Les résultats de Pioneer devraient rapidement trouver leur place dans les recommandations et les pratiques concernant le traitement anti thrombotique optimal au décours de l'implantation d'un stent chez les patients en FA. Les cliniciens choisiront probablement entre les deux stratégies basées sur le Rivaroxaban en fonction de l'estimation individuelle du risque cardio embolique et/ou du risque de thrombose de stent.

Au cours de 3 dernières années, Denis Angoulvant a reçu des financements d'aide à la recherche des sociétés Abbott et Boston et des rémunérations pour expertises et actions de communications des sociétés MSD, Novartis, Bayer, Astra Zeneca, Amgen, Sanofi, Pfizer, BMS, Daiichi-Sankyo, et Lilly.