

COMMANDER HF

A study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants with Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure

Présenté par F. Zannad, Nancy

Publication simultanée Zannad et al. *N Engl J Med*

II Contexte et hypothèse

L'insuffisance cardiaque est associée à une activation des voies de la thrombine, qui représente un facteur pronostique défavorable.

L'hypothèse testée par l'étude est que le rivaroxaban à faible dose, en plus d'un traitement médicamenteux optimal, améliorerait le pronostic des patients ayant une maladie coronaire compliquée d'une décompensation cardiaque récente, en réduisant la génération de thrombine.

II Critères d'inclusion

Patients avec une maladie coronaire, ayant une insuffisance cardiaque chronique évoluant depuis au moins 3 mois, avec une fraction d'éjection $\leq 40\%$, et traités depuis moins de 3 semaines pour un épisode de décompensation cardiaque. Après l'inclusion de 23% de la population de l'étude, un amendement a exigé une documentation biologique de l'insuffisance cardiaque, avec une augmentation du BNP ou du NT-proBNP.

Exclusions

- Risque hémorragique élevé
- Fibrillation atriale ou nécessité d'un traitement anticoagulant
- Infarctus du myocarde ou revascularisation myocardique pendant l'hospitalisation index DFG < 20 ml/min/1,73 m²
- AVC récent ou antécédent d'hémorragie intracrânienne
- Insuffisance cardiaque non due à la maladie coronaire

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude en double aveugle comparant le rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour) à un placebo.

Durée de recrutement de 4 ans et suivi médian de 21 mois (12,9; 32,8).

II Critères de jugement

- CRITÈRE PRINCIPAL : mortalité toute cause, infarctus ou AVC
- CRITÈRES SECONDAIRES :
 - mortalité cardiovasculaire

- nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- nouvelle hospitalisation pour cause cardiovasculaire
- critère combiné : mortalité cardio-vasculaire ou nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque

• CRITÈRES DE SÉCURITÉ :

- Critère principal : saignement fatal, ou saignement dans un espace critique avec risque de séquelle définitive
- Critères secondaires : saignement justifiant une hospitalisation ou saignement selon les critères ISTH

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Pour mettre en évidence une réduction de 20% du critère principal (puissance de 80%, erreur de type 1 à 0,05), une taille d'échantillon minimale de 5000 patients a été estimée nécessaire, avec un nombre d'événements cumulé de 1200, après amendement en raison d'un taux d'événement plus faible qu'attendu et d'un taux d'abandon de l'essai plus élevés que prévu.

II Population

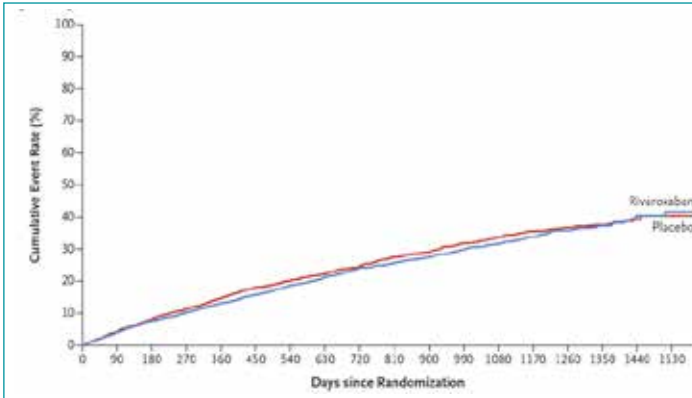
Recrutement de 5022 patients dans 32 pays et 628 centres entre septembre 2013 et octobre 2017.

	Rivaroxaban (N=2507)	Placebo (N=2515)
Age moyen (années)	66,5 ± 10,1	66,3 ± 10,3
Femmes, no. (%)	22 %	24 %
IMC (Kg/m ²)	27,6 ± 5,1	27,8 ± 5,3
AVC	8,3	9,7
Infarctus du myocarde	76,2	75,2
Diabète	40,8	40,9
Hypertension	75,7	75,0
DFG < 30 ml/min/m ²	3,2	3,3
NYHA		
- Classe I	3,2	2,7
- Classe II	44,8	43,6
- Classe III	48,2	49,9
- Classe IV	3,8	3,8

II Résultats

- CRITÈRE PRINCIPAL :

Aucune différence significative sur le critère principal d'efficacité.



- CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

	Rivaroxaban Evts/100 pts-années	Placebo Evts/100 pts-années	HR (IC 95 %)
Critère principal	13,4	14,3	0,94 (0,84-1,05)
Décès toute cause	11,4	11,6	0,98 (0,87-1,10)
Infarctus	2,08	2,52	0,83 (0,63-1,08)
AVC	1,08	1,62	0,66 (0,47-0,95)
Décès CV, ou nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque	23,32	23,46	0,99 (0,91-1,09)
Décès CV	9,46	9,96	0,95 (0,84-1,08)

- CRITÈRES DE SÉCURITÉ :

	Rivaroxaban Placebo Evts/100 pts-années	Placebo Evts/100 pts-années	HR (IC 95 %)
Critère principal	0,44	0,55	0,80 (0,43-1,49)
Saignement fatal	0,22	0,22	1,03 (0,41-2,59)
Hémorragie majeure (ISTH)	2,04	1,21	1,68 (1,18-2,39)

- ANALYSES DE SOUS-GROUPES :

Les analyses de sous-groupes (notamment selon l'âge, le sexe, ou la fonction rénale) ne montrent aucune interaction statistiquement significative.

II Conclusion

Chez des patients coronariens, insuffisants cardiaques ayant récemment décompensé, le rivaroxaban à petite dose, en plus d'un traitement médical bien conduit n'est pas supérieur au placebo en termes de réduction de la mortalité globale et des événements cardiovasculaires ; la survenue d'accidents hémorragiques est fréquente sous rivaroxaban, même si le critère de sécurité principal de l'étude n'est pas différent par rapport au placebo.

Nicolas Danchin

COMMENTAIRE

L'étude COMMANDER HF avait fait l'hypothèse du rôle délétère de la génération de thrombine dans l'insuffisance cardiaque. Cette hypothèse ne s'est pas vérifiée dans la population de l'étude.

En fait, il apparaît que les patients inclus dans l'étude avaient une cardiopathie très sévère, et que les accidents survenus dans les suites d'un épisode récent de décompensation ayant justifié l'inclusion dans l'étude n'ont pas été diminués par le traitement anticoagulant.

Ces résultats rappellent ceux des études CORONA et GISSI-HF, qui n'avaient pas montré de bénéfice des statines chez des patients insuffisants cardiaques sévères, chez lesquels les complications cliniques avaient une autre origine que la survenue d'accidents ischémiques.

En fait, les mécanismes conduisant au décès ou aux ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez ces patients présentant une cardiopathie sévère, sont très probablement bien distincts des mécanismes classiques d'athérombose ciblés par le traitement anticoagulant ou par le traitement par statine. Dans le cas du rivaroxaban, les résultats peuvent apparaître en contradiction avec ceux des patients de l'étude COMPASS ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, qui tiraient un bénéfice particulièrement important du traitement par rivaroxaban ; pourtant, il s'agit très probablement de populations différentes : dans COMPASS, on a affaire à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque équilibrée, où l'évolution de la maladie coronaire sous-jacente était l'élément dominant du pronostic, tandis que COMMANDER HF a recruté des patients ayant présenté une décompensation cardiaque récente sévère ayant justifié une hospitalisation. Dans ce dernier cas, les mécanismes d'aggravation sont probablement plus liés à la dysfonction ventriculaire gauche elle-même, ou peut-être à des troubles du rythme graves qu'à l'apparition de complications ischémiques. D'ailleurs, dans COMMANDER HF, le risque d'AVC est réduit et celui d'infarctus du myocarde numériquement plus faible, ce qui confirme l'efficacité du traitement anticoagulant sur les accidents ischémiques, mais cela ne suffit pas à transformer le pronostic de ces patients ayant une déchéance myocardique majeure.